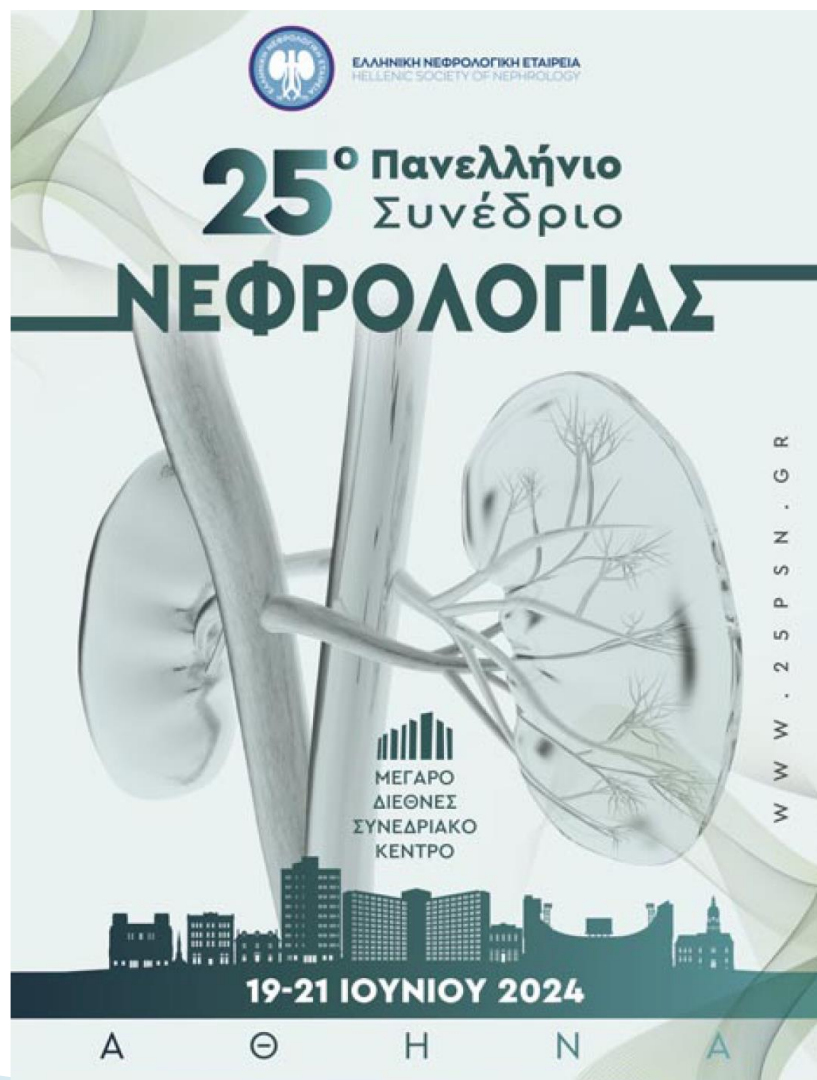


Επαναπροσδιορίζοντας την
προστασία της νεφρικής
λειτουργίας με τους SGLT2
αναστολείς:
Νεότερα Δεδομένα

Παντελής Σαραφίδης, MD, MSc, PhD

Καθηγητής Νεφρολογίας,
Διευθυντής, Α' Νεφρολογική Κλινική Α.Π.Θ.,
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη



Disclosures

- ▶ Advisor to: Bayer, Astra-Zeneca, Primeview, Healthink, Recor Medical, Boehringer Ingelheim, Menarini, Baxter and Astellas
 - ▶ Speaker for: Astra-Zeneca, Bayer, Genesis Pharma, Astellas, Boehringer Ingelheim, Springer, Menarini , Peervoice, WebMD, AICME and Science Collected
 - ▶ Institutional research support received from Boehringer Ingelheim, Genesis Pharma, Astra-Zeneca and Vianex
 - ▶ National Leaders Committee, FIND-CKD study; Steering Committee, POSSIBIL6ESKD study
 - ▶ Associate Editor, Journal of Human Hypertension; Theme Editor, Nephrology Dialysis and Transplantation
 - ▶ Council Member, European Renal Association; Chair, European Renal Best Practice (ERBP); Past Chair, "Hypertension and the Kidney" WG, European Society of Hypertension
- 

Διαβητική και μη Διαβητική Νεφρική Νόσος

Εισαγωγή

The global burden of kidney failure



7600 million – global population



844 million – global prevalence of CKD



3.9 million – patients on KRT



As many might die due to lack of KRT

Renal function loss in T2DM in normo-, micro-, and macroalbuminuria

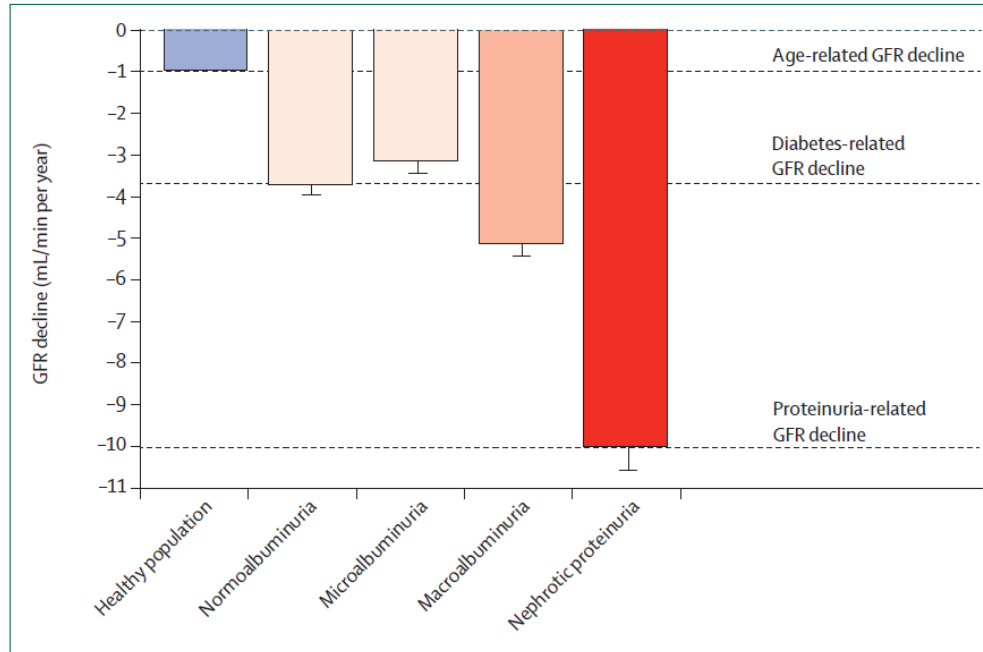
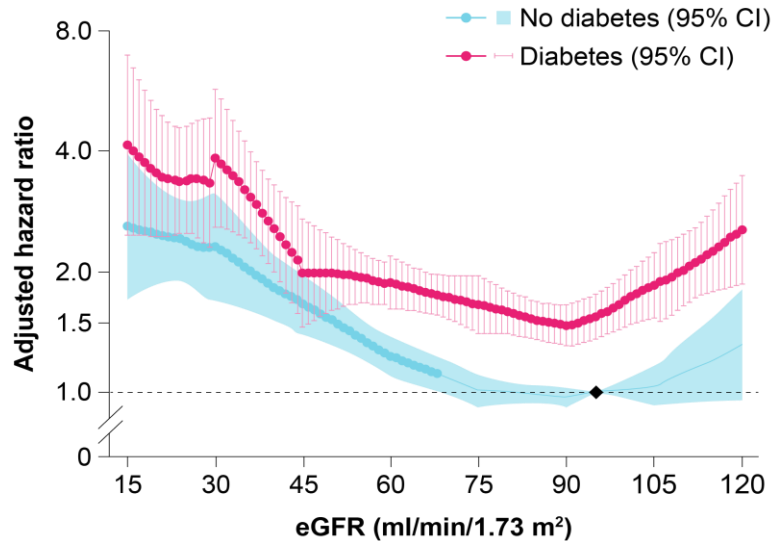


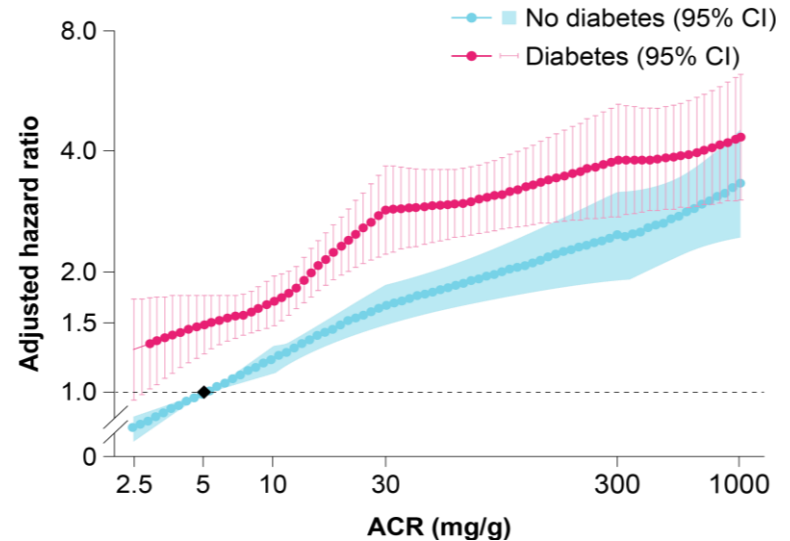
Figure 1: Glomerular filtration rate (GFR) in healthy patients compared with patients with type 2 diabetes and normoalbuminuria, microalbuminuria, macroalbuminuria, or severe proteinuria
Data from studies that did repeated measurements of GFR using gold standard procedures in patients with normoalbuminuria or microalbuminuria,²⁹ macroalbuminuria,³¹ and severe proteinuria.³²

Reduced eGFR and albuminuria are independent predictors of CV mortality

CV mortality according to eGFR

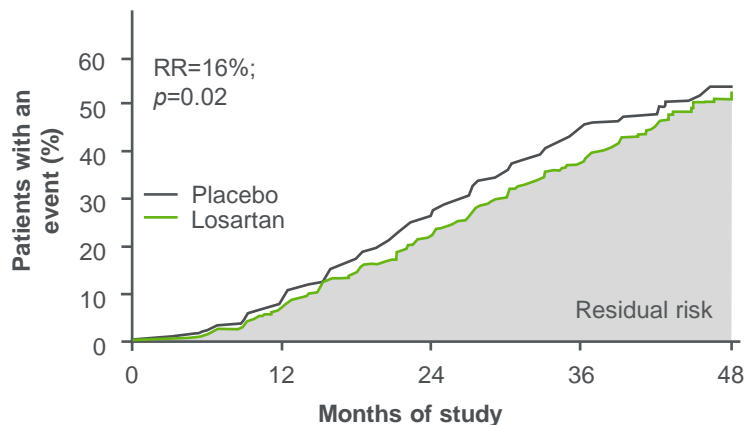


CV mortality according to UACR



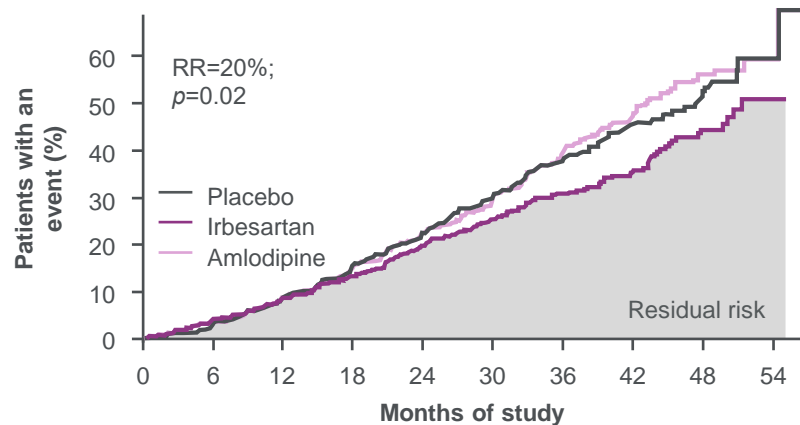
DKD treatment with ACEis or ARBs

RENAAL: Losartan vs placebo¹



Primary composite endpoint:
Doubling of SCr, ESKD, or death

IDNT: Irbesartan vs amlodipine vs placebo²

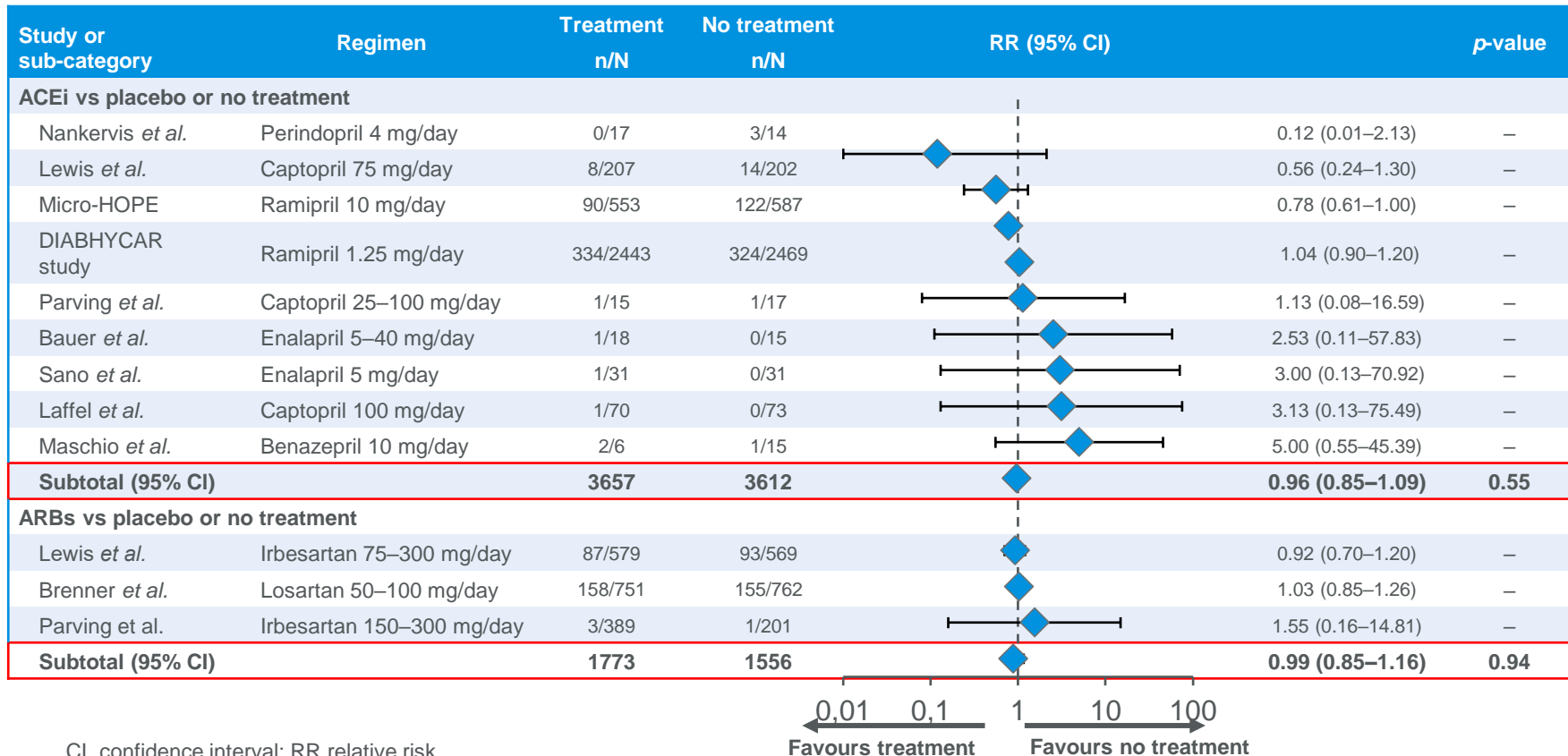


Primary composite endpoint:
Doubling of SCr, ESKD, or death

CKD, chronic kidney disease; ESKD, end-stage kidney disease; RR, risk reduction; SCr, serum creatinine; SOC, standard of care; T2D, type 2 diabetes

1. Brenner BM, et al. *N Engl J Med* 2001;345:861–869; 2. Lewis EJ, et al. *N Engl J Med* 2001;345:851–860

ACEi/ARBs do not reduce mortality in patients with CKD and T2D



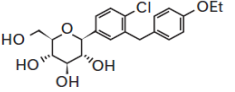
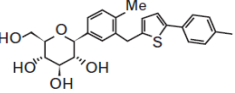
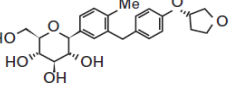
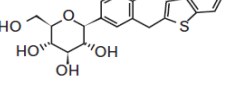
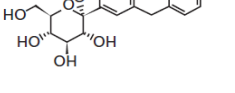
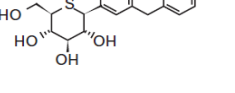
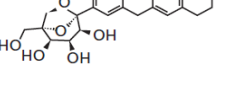
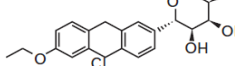
CI, confidence interval; RR relative risk

Sarafidis PA, *et al.* *Am J Hypertens* 2008.21:922–929

Διαβητική και μη Διαβητική Νεφρική Νόσος
SGLT-2 inhibitors

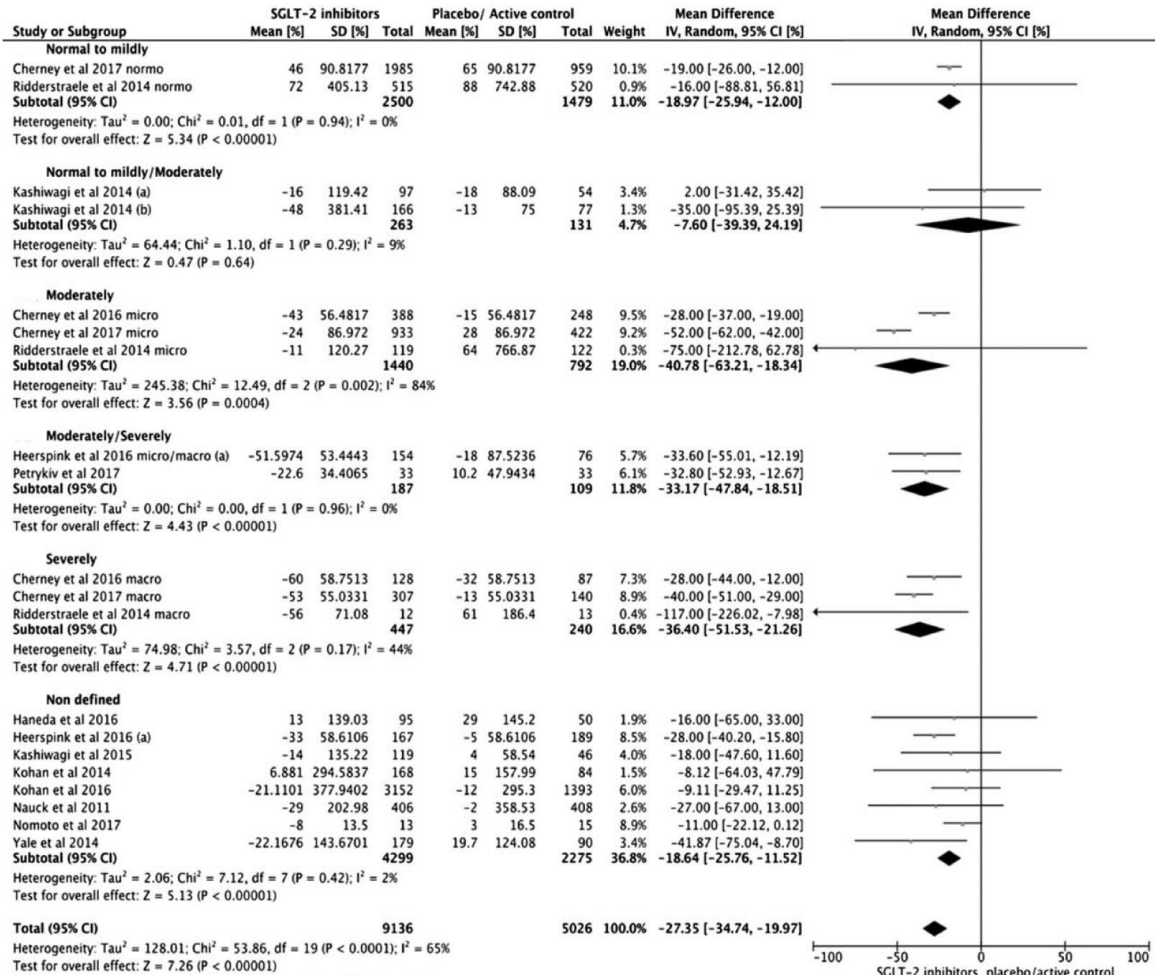


SGLT-2 inhibitors

Chemical structure	Name	Recommended dosage	Development status (year)
	Dapagliflozin	5, 10 mg	Approved in Europe (2012), USA (2014), and Japan (2014)
	Canagliflozin	100, 300 mg	Approved in Europe (2013) and USA (2013)
	Empagliflozin	10, 25 mg	Approved in Europe (2014) and USA (2014)
	Ipragliflozin	25, 50 mg	Approved in Japan (2014)
	Tofogliflozin	20 mg	Approved in Japan (2014)
	Luseogliflozin	2.5, 5mg	Approved in Japan (2014)
	Ertugliflozin [PF04971729]	Not yet determined	Phase III trials (began in 2013)
	Sotagliflozin [LX4211]	Not yet determined	Phase III trials (began in 2014)

Imprialos, Sarafidis, Karagiannis.
J Hypertens 2015

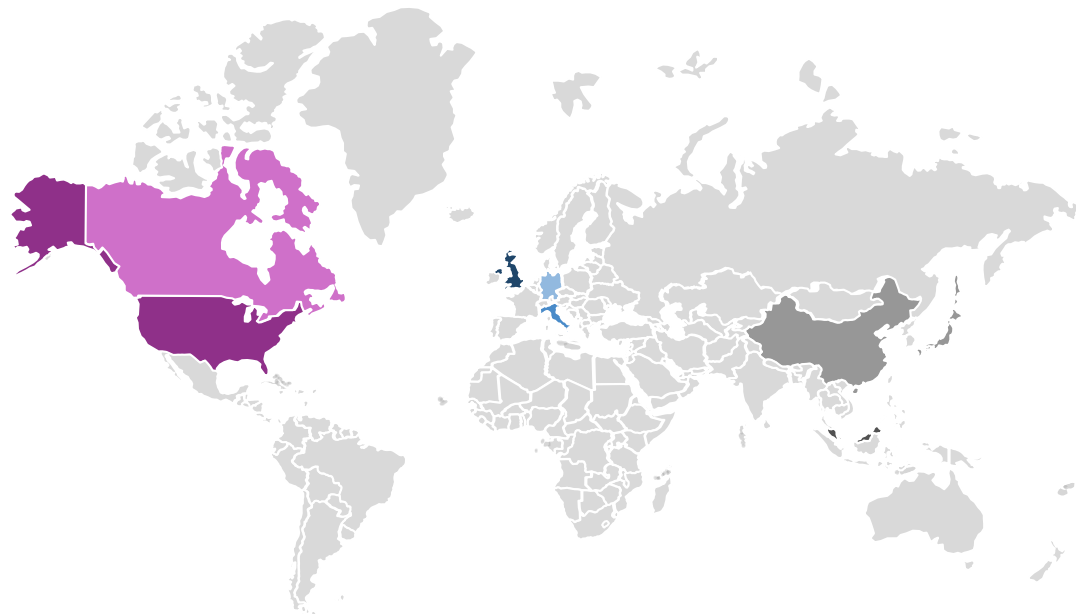
SGLT-2 inhibitors and albuminuria



Piperidou et al,
J Hypertension 2019

Διαβητική και μη Διαβητική Νεφρική Νόσος
Η μελέτη EMPA-KIDNEY

EMPA-KIDNEY: 8 συμμετέχουσες χώρες

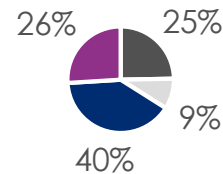


■ Βόρεια Αμερική
(ΗΠΑ, Καναδάς)

■ Ευρώπη (ΗΒ, Γερμανία,
Ιταλία)

■ Ασία (Κίνα, Ιαπωνία,
Μαλαισία)

Κατανομή
τυχαιοποιημένων
ασθενών



■ Κίνα, Μαλαισία

Σύνολο τυχαιοποιημένων: 6609

Περισσότερες λεπτομέρειες για την ένταξη είναι διαθέσιμες στο παράρτημα
EMPA-KIDNEY Collaborative Group, et al. N Engl J Med. 2022. PMID: 36331190

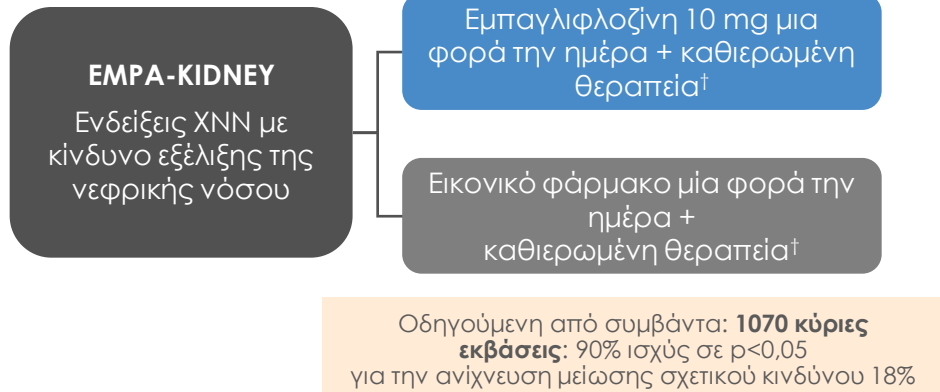


Η μελέτη EMPA-KIDNEY σχεδιάστηκε προκειμένου να διερευνηθεί εάν η εμπαγλιφλοζίνη μειώνει τον κίνδυνο εξέλιξης της νεφρικής νόσου ή ΚΔ θανάτου σε ασθενείς με ΧΝΝ

Φάσης III, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή

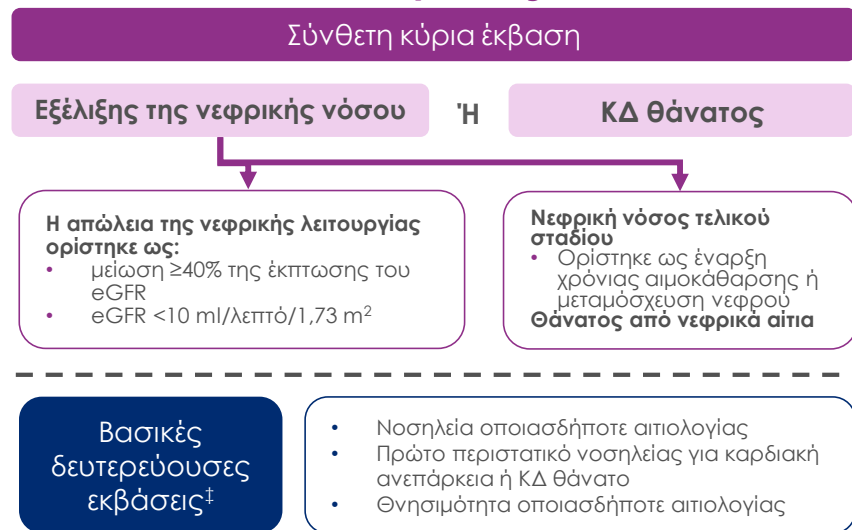
Πληθυσμός: Σχεδιασμένη για την αξιολόγηση των επιδράσεων της εμπαγλιφλοζίνης σε μεγάλο εύρος ασθενών (~6000) με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) που διατρέχουν κίνδυνο εξέλιξης νόσου, συμπεριλαμβανομένων πολλών ασθενών χωρίς διαβήτη και ασθενών με χαμηλά επίπεδα πρωτεΐνουρίας.

Σχεδιασμός της Μελέτης



*6609 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν μεταξύ 15 Μαΐου 2019 και 16 Απριλίου 2021. [†]Ιατρική θεραπεία σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες. [‡]Άλλες εκβάσεις προκαθορίστηκαν ΧΝΝ, χρόνια νεφρική νόσος, ΚΔ, καρδιαγγειακό/η. eGFR, εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης
EMPA-KIDNEY Collaborative Group, et al. N Engl J Med. 2022. PMID: 36331190

Εκβάσεις



EMPA-KIDNEY: κύρια κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού 1,2

Κύρια κριτήρια ένταξης*

- Ηλικία ≥ 18 ετών ή ενήλικες ως απαιτείται από τους τοπικούς κανονισμούς
- **XNN** με κίνδυνο εξέλιξης της νεφρικής νόσου που προσδιορίστηκε ≥ 3 μήνες πριν από και κατά την επίσκεψη διαλογής
 - **eGFR ≥ 45 έως < 90 ml/λεπτό/1,73 m² με UACR A2–A3 (≥ 200 mg/g) , ή**
 - **eGFR ≥ 20 έως < 45 ml/λεπτό/1,73 m²**
- Κατάλληλες από κλινικής άποψης δόσεις μονού παράγοντα αναστολής RAS είτε με ACEi είτε με ARB εκτός εάν δεν είναι ανεκτοί ή δεν ενδείκνυται
- Μη απαιτηση αναστολέα SGLT2 ή SGLT1/2, ή η εν λόγω θεραπεία δεν είναι κατάλληλη

Κύρια κριτήρια αποκλεισμού*

- Τρέχουσα λήψη θεραπείας SGLT2 ή διπλής θεραπείας με αναστολέα SGLT1/2
- Δt2 και προηγούμενη αθηροσκληρωτική ΚΔ νόσος με eGFR > 60 ml/λεπτό/1,73 m²
- Λήψη διπλής αναστολής RAS (δύο εκ των ACEi, ARB, DRI)
- Οποιαδήποτε ενδοφλέβια ανοσοκατασταλτική θεραπεία κατά τους τελευταίους 3 μήνες, ή ασθενής με τρέχουσα θεραπεία με > 45 mg πρεδνιζολόνης (ή ισοδύναμο)
- **Αιμοκάθαρση συντήρησης, μεταμόσχευση νεφρού ή προγραμματισμένη μεταμόσχευση εν ζωή δότη**
- **Πολυκυστική νεφρική νόσος**
- Δt1[†]

Ο eGFR υπολογίστηκε με χρήση της εξίσωσης CKD-EPI

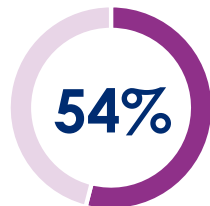
*Για περισσότερες λεπτομέρειες ανατρέξτε στη συμπληρωματική δημοσίευση.¹ Από τον Ιανουάριο του 2020 το πρωτόκολλο τροποποιήθηκε ώστε να επιτραπεί στους ενταχθέντες ασθενείς με Δt1 να συνεχίσουν στη μελέτη και να περιοριστεί ο έλεγχος διαλογής των νέων ασθενών με Δt1 κατόπιν απόφασης του χορηγού. Στο χρονικό αυτό σημείο, η Επιτροπή Παρακολούθησης Δεδομένων (DMC) δεν ανέφερε προβλήματα σχετικά με την ασφάλεια στους ασθενείς με Δt1

ACEi, αναστολέας του μεταρρεπτικού Ενζύμου Αγγιοτενσίνης. ARB, αποκλειστής του υποδοχέα της αγγιοτενσίνης. CKD-EPI, Επιδημιολογική Συνεργασία Χρόνιας Νεφρικής Νόσου. DRI, άμεσος αναστολέας ρενίνης. ΕΦ, ενδοφλέβια. UACR, λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης ούρων. RAS, σύστημα ρενίνης-αγγιοτενσίνης. SGLT, συμμεταφορέας νατρίου-γλυκόζης. Δt1, διαβήτης τύπου 1. Δt2, διαβήτης τύπου 2.

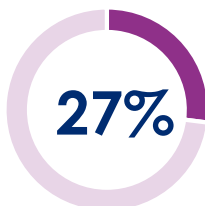
EMPA-KIDNEY Collaborative Group, et al. N Engl J Med. 2022. PMID: 36331190

Σύνοψη αρχικών χαρακτηριστικών ^{1,2}

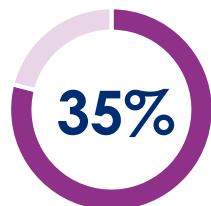
6609 τυχαιοποιημένοι συμμετέχοντες από 8 χώρες, εκ των οποίων



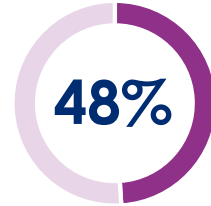
δεν είχαν ιστορικό διαβήτη



είχαν ΚΔ νόσο*

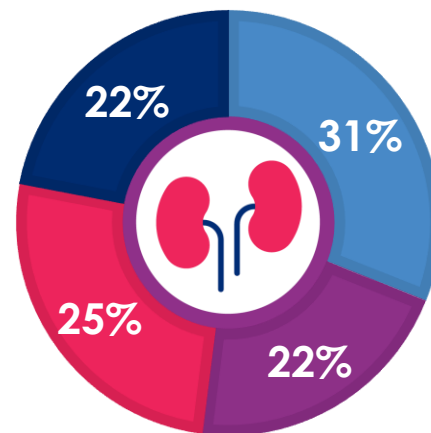


είχαν eGFR <30 ml/λεπτό/1,73 m²



είχαν UACR <300 mg/g

ΚΥΡΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ



- Διαβητική νεφρική νόσος
- HTN/Νεφροσκληρωτική νόσος

*Προηγούμενη ΚΔ νόσος ορίστηκε το αυτο-αναφερόμενο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, καρδιακής ανεπάρκειας, εγκεφαλικού επεισοδίου, ΤΙΑ ή ΠΑΠ eGFR, εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης; ΚΔ, καρδιαγγειακή; HTN, υπέρταση; ΤΙΑ, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο; ΠΑΠ, περιφερική αρτηριοπάθεια; UACR, λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης ούρων.

1. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. *N Engl J Med* 2023;388:117; 2. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:1317

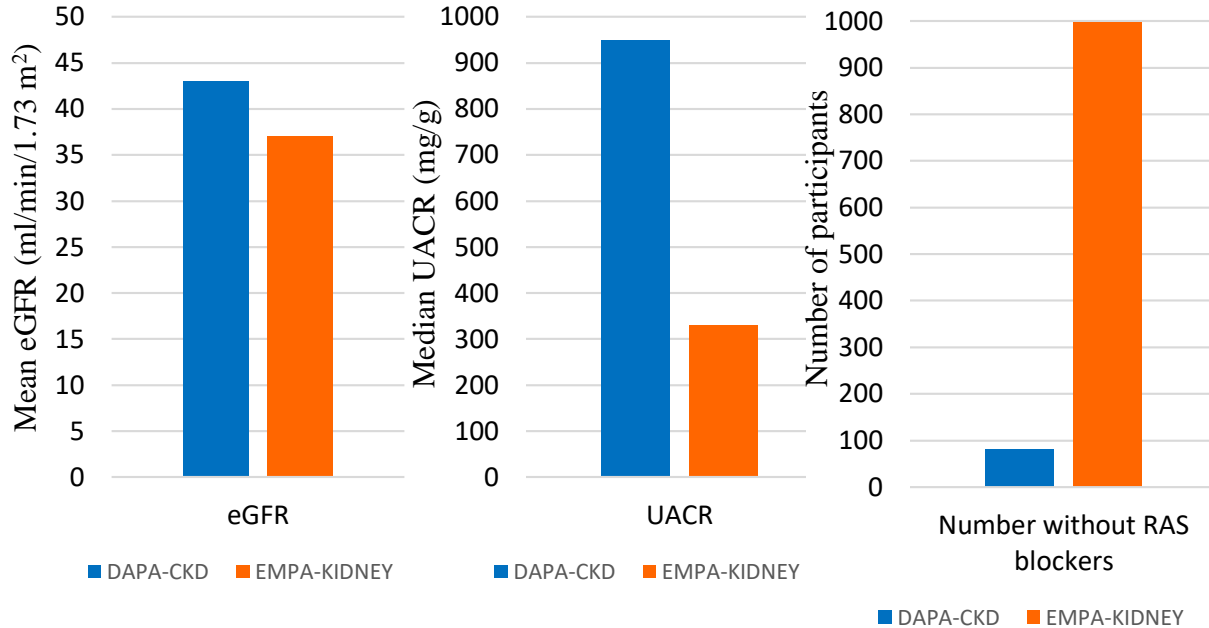
EDITORIAL COMMENT

EMPA-KIDNEY: expanding the range of kidney protection by SGLT2 inhibitors

Beatriz Fernández-Fernandez^{1,2,3,4}, Pantelis Sarafidis⁵, Maria José Soler^{2,4,6}
and Alberto Ortiz^{1,2,3,4}

OR 45-90 AND >200

DAPA-CKD vs EMPA-KIDNEY: Baseline severity of kidney disease and treatment



Στρατηγική ελέγχου εκβάσεων (1/2)

Σύνθετη έκβαση εξέλιξης της νεφρικής νόσου ή ΚΔ θανάτου

} Κύρια
έκβαση^{1,2}

Εάν η κύρια έκβαση είναι στατιστικά σημαντική,
θα εξεταστούν οι βασικές δευτερεύουσες
εκβάσεις*

Πρώτο συμβάν
ΝΚΑ ή ΚΔ
θανάτου

Νοσηλεία οποιασδήποτε
αιτιολογίας
(συνδυασμός πρώτου και
επαναλαμβανόμενων συμβάντων)

Θνησιμότητα
οποιασδήποτε
αιτιολογίας

} Βασικές
δευτερεύουσες
εκβάσεις[‡] 1

*Ανατρέξτε στο συμπλήρωμα της δημοσίευσης. [†]Άλλες δευτερεύουσες εκβάσεις προκαθορίστηκαν. [‡] Οι βασικές δευτερεύουσες εκβάσεις προκαθορίστηκαν ώστε να προσαρμοστούν για πολλαπλό έλεγχο

ΚΔ, καρδιαγγειακός/η, ΝΚΑ, νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια

1. EMPA-KIDNEY Collaborative Group, et al. N Engl J Med. 2022. PMID: 36331190; 2. Boehringer Ingelheim International GmbH. Press release. 2022. <https://www.boehringer-ingelheim.com/human-health/metabolic-diseases/early-stop-chronic-kidney-disease-trial-efficacy> (accessed Oct 2022)

Στρατηγική ελέγχου εκβάσεων (2/2)

Απλή τυπική ενδιάμεση ανάλυση για την αποτελεσματικότητα προκαθορίστηκε να διενεργηθεί μετά την εκδήλωση συμβάντων NNTΣ (χρόνια αιμοκάθαρση, μεταμόσχευση) σε 150 ασθενείς¹

Κατά το χρόνο της ενδιάμεσης ανάλυσης, ο αριθμός κύριων εκβάσεων ήταν **n=624** και έπρεπε **να πληρούνται δύο προϋποθέσεις**:¹

- Η αναλογία κινδύνου για την **κύρια έκβαση** να είναι **<0,778** με αμφίπλευρη τιμή-p <0,0017 και
- Η αναλογία κινδύνου για την **έκβαση NNTΣ (χρόνια αιμοκάθαρση, μεταμόσχευση) ή ΚΔ θανάτου** (άλλη δευτερεύουσα έκβαση) να είναι **<0,778** με αμφίπλευρη τιμή-p<0,05

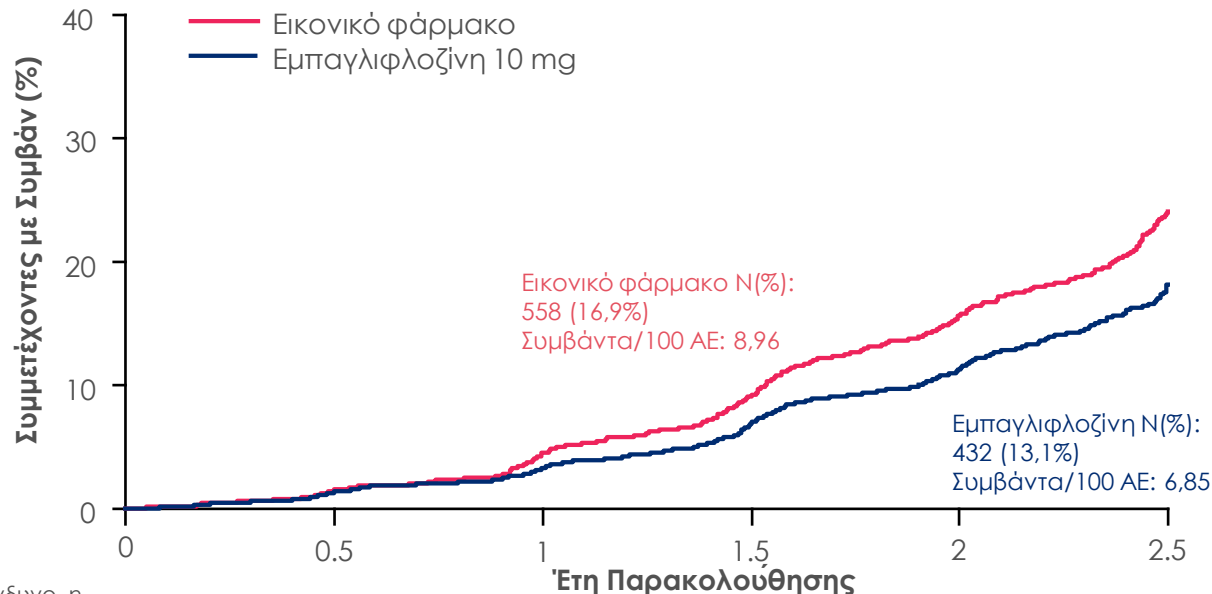
Μάρτιος 2022

Ανακοινώθηκε ότι η Ανεξάρτητη επιτροπή DMC **συνέστησε να διακοπεί η δοκιμή πρόωρα λόγω θετικής αποτελεσματικότητας** κατόπιν πλήρωσης αμφότερων των προκαθορισμένων προϋποθέσεων²

DMC, Επιτροπή Παρακολούθησης Δεδομένων. NNTΣ, νεφρική νόσος τελικού σταδίου.

1. EMPA-KIDNEY Collaborative Group, et al. N Engl J Med. 2022. PMID: 36331190; 2. Boehringer Ingelheim International GmbH. Press release. 2022. Available here: <https://www.boehringer-ingelheim.com/human-health/metabolic-diseases/early-stop-chronic-kidney-disease-trial-efficacy> (accessed Oct 2022)

Κύρια σύνθετο τελικό σημείο Εξέλιξη της νεφρικής νόσου ή ΚΔ θάνατος¹



HR 0,72
(95% ΔΕ 0,64, 0,82)
p<0,001

**RRR
28%**

NNT=28*

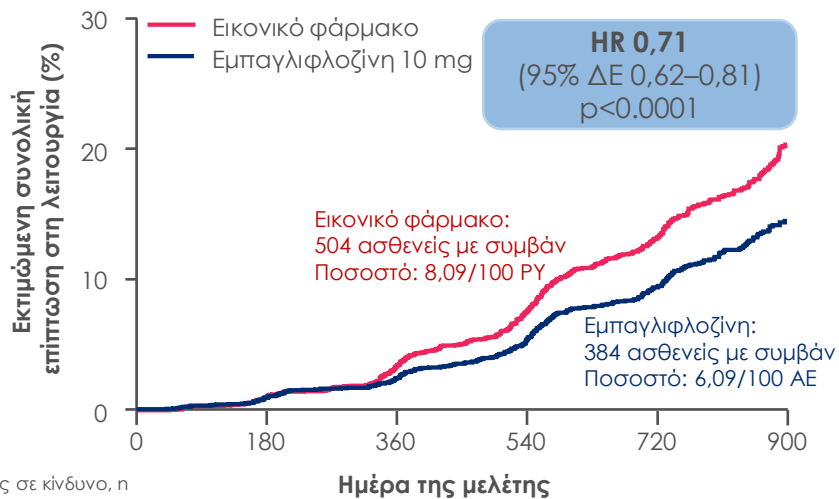
Ασθενείς σε κίνδυνο, n	0	0.5	1	1.5	2	2.5
Εικονικό φάρμακο	3305	3250	3129	2243	1496	592
Εμπαγλιφλοζίνη	3304	3252	3163	2275	1538	624

ARR: 3,6%[†]

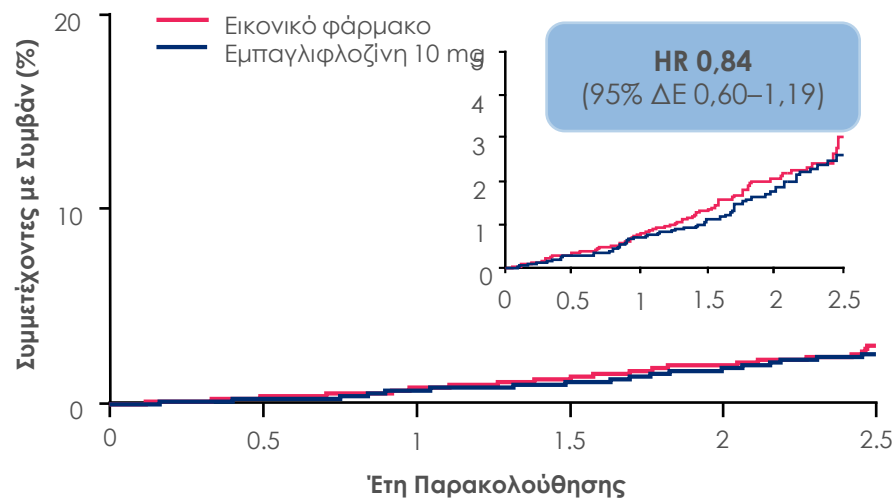
*NNT: 28 (95% CI 19, 53) ανά 2 έτη σε κίνδυνο². [†]H ARR για την κύρια σύνθετη έκβαση εξέλιξης της νεφρικής νόσου ή ΚΔ θανάτου ήταν 3,6% ανά ανθρωποέτος σε κίνδυνο. Εικόνα προσαρμοσμένη από την Εικόνα 1 αναφοράς. Η εξέλιξη της νεφρικής νόσου ορίστηκε ως νεφρική νόσος τελικού σταδίου, διατηρημένη έκπτωση του eGFR <10 ml/λεπτό/1,73 m², θάνατος από νεφρικά αίτια, ή διατηρημένη έκπτωση του eGFR ≥40% από την τυχαιοποίηση ARR, μείωση/απόλυτου κινδύνου. ΚΔ, καρδιαγγειακό/η. eGFR, εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης. NNT, αριθμός αναγκαίων ασθενών για θεραπεία. ΑΕ, ανθρωποέτη. RRR μείωση σχετικού κινδύνου. UACR, λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης ούρων. EMPA-KIDNEY Collaborative Group, et al. N Engl J Med. 2022. PMID: 36331190.

Συνιστώσες της κύριας έκβασης

Εξέλιξη της νεφρικής νόσου

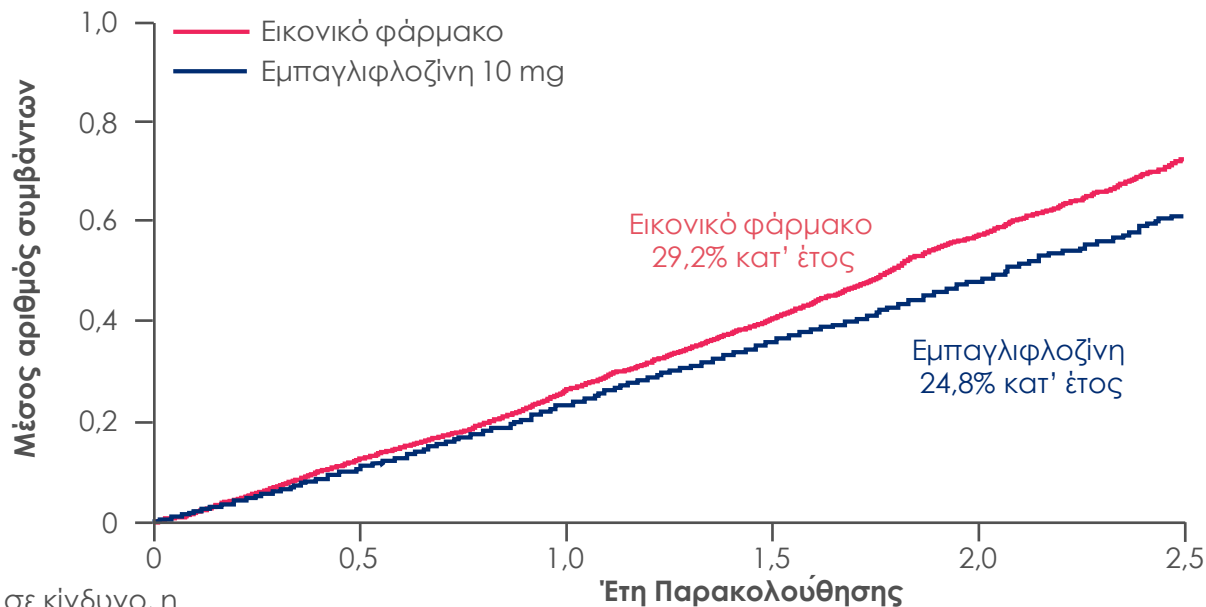


ΚΔ θάνατος



Η εξέλιξη της νεφρικής νόσου ορίστηκε ως νεφρική νόσος τελικού σταδίου, διατηρημένη έκπτωση του eGFR <10 ml/λεπτό/1,73 m², θάνατος από νεφρικά αίτια, ή διατηρημένη έκπτωση του eGFR ≥40% από την τυχαιοποίηση
 eGFR, εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης
 EMPA-KIDNEY Collaborative Group, et al. N Engl J Med. 2022. PMID: 36331190

Κύρια δευτερεύουσα έκβαση: Νοσηλεία οποιασδήποτε αιτιολογίας (πρώτη και επαναλαμβανόμενη) ¹



HR 0,86
(95% ΔΕ 0,78, 0,95)
P=0,003

**RRR
14%**

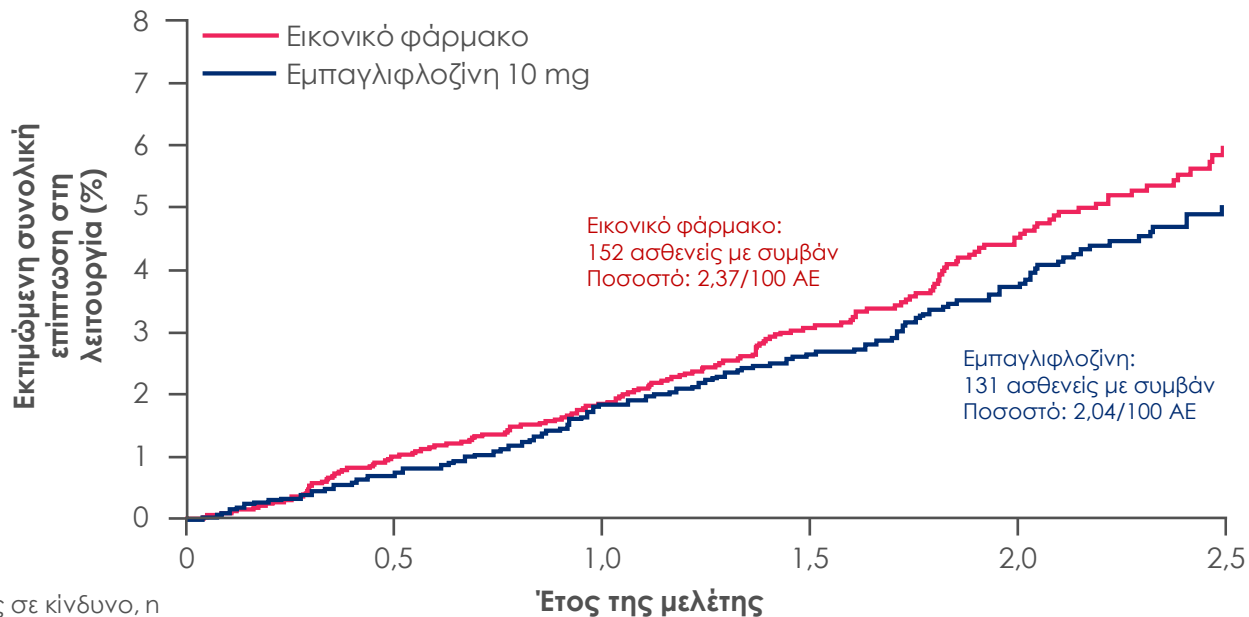
Ασθενείς σε κίνδυνο, n

Εικονικό φάρμακο	3305	3283	3241	2500	1705	775
Εμπαγλιφλοζίνη	3304	3283	3245	2493	1719	798

Οι βασικές δευτερεύουσες εκβάσεις προκαθορίστηκαν ώστε να προσαρμοστούν για πολλαπλό έλεγχο με χρήση διαδικασίας «ster-up» (Hochberg) με family-wise ρυθμό σφάλματος (FWER) της τάξης του 0,029. Χρησιμοποιήθηκε ημί-παραμετρικό μοντέλο ευπάθειας (joint frailty model). Η ανάλυση των νοσηλείων οποιασδήποτε αιτιολογίας συμπεριέλαβε το πρώτο και όλα τα επακόλουθα συμβάντα, επομένως απεικονίζονται μόνο τα ποσοστά. Καταγράφηκαν 1611 νοσηλείες μεταξύ 960 ασθενών στην ομάδα εμπαγλιφλοζίνης, και 1895 νοσηλείες μεταξύ 1035 ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

RRR, μείωση σχετικού κινδύνου. EMPA-KIDNEY Collaborative Group, et al. N Engl J Med. 2022. PMID: 36331190

Κύρια δευτερεύουσα έκβαση: Πρώτη αξιολογημένη ΝΚΑ ή ΚΔ θάνατος¹



HR 0,84
(95% ΔΕ 0,67, 1,07)
P=0,15

Ονομαστική

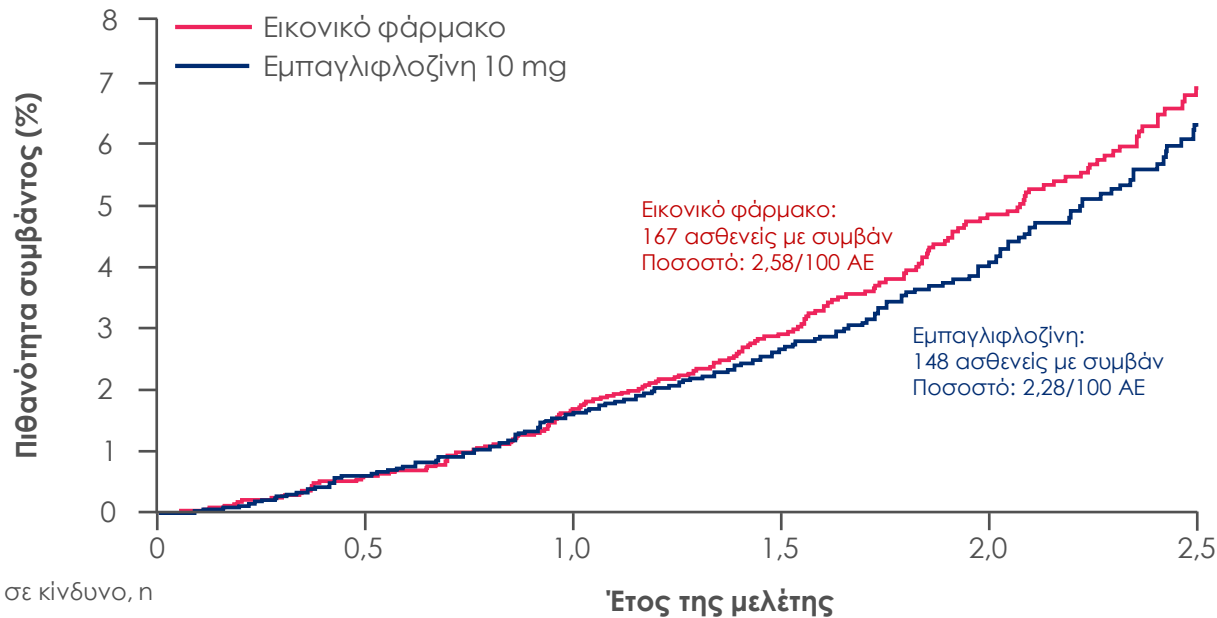
**RRR
16%**

Ασθενείς σε κίνδυνο, n

Εικονικό φάρμακο	3305	3262	3209	2458	1661	748
Εμπαγλιφλοζίνη	3304	3268	3210	2457	1685	781

Οι βασικές δευτερεύουσες εκβάσεις προκαθορίστηκαν ώστε να προσαρμοστούν για πολλαπλό έλεγχο με χρήση διαδικασίας «step-up» (Hochberg) με family-wise ρυθμό σφάλματος (FWER) της τάξης του 0,029. Το μοντέλο παλινδρόμησης του Cox συμπεριλαμβάνει τις συμμεταβλητές ηλικία, φύλο, προηγούμενο ιστορικό διαβήτη, eGFR, UACR και περιοχή ΚΔ, καρδιαγγειακό/η. eGFR, εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης. ΝΚΑ, νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια. ΑΕ, ανθρωποέτη. RRR, μείωση σχετικού κινδύνου. UACR, λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης ούρων
EMPA-KIDNEY Collaborative Group, et al. N Engl J Med. 2022. PMID: 36331190

Κύρια δευτερεύουσα έκβαση: Θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας¹



Εικονικό φάρμακο	3305	3283	3241	2500	1705	775
Εμπαγλιφλοζίνη	3304	3283	3245	2493	1719	798

HR 0,87
 (95% ΔΕ 0,70, 1,08)
 P=0,21

Ονομαστική
RRR
13%

Οι βασικές δευτερεύουσες εκβάσεις προκαθορίστηκαν ώστε να προσαρμοστούν για πολλαπλό έλεγχο με χρήση διαδικασίας «step-up» (Hochberg) με family-wise ρυθμό σφάλματος (FWER) της τάξης του 0,029. Το μοντέλο παλινδρόμησης του Cox συμπεριλαμβάνει τις συμμεταβλητές ηλικία, φύλο, προηγούμενο ιστορικό διαβήτη, eGFR, UACR και περιοχή eGFR, εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης. ΑΕ, ανθρωποέτη. RRR, μείωση σχετικού κινδύνου. UACR, λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης ούρων
 1. EMPA-KIDNEY Collaborative Group, et al. N Engl J Med. 2022. PMID: 36331190;

Αποτελέσματα: σύνοψη επιβεβαιωτικών εκβάσεων

Σύνθετη κύρια έκβαση



ΚΔ θάνατος ή εξέλιξη της νεφρικής νόσου (πρώτος/η)

RRR 28%
P<0,001

Βασικές δευτερεύουσες εκβάσεις



Νοσηλεία οποιασδήποτε αιτιολογίας (πρώτη και επαναλαμβανόμενη)

RRR 14%
P=0,003



ΝΚΑ (πρώτη) ή ΚΔ θάνατος

Ονομαστική
RRR 16%
P=0,15

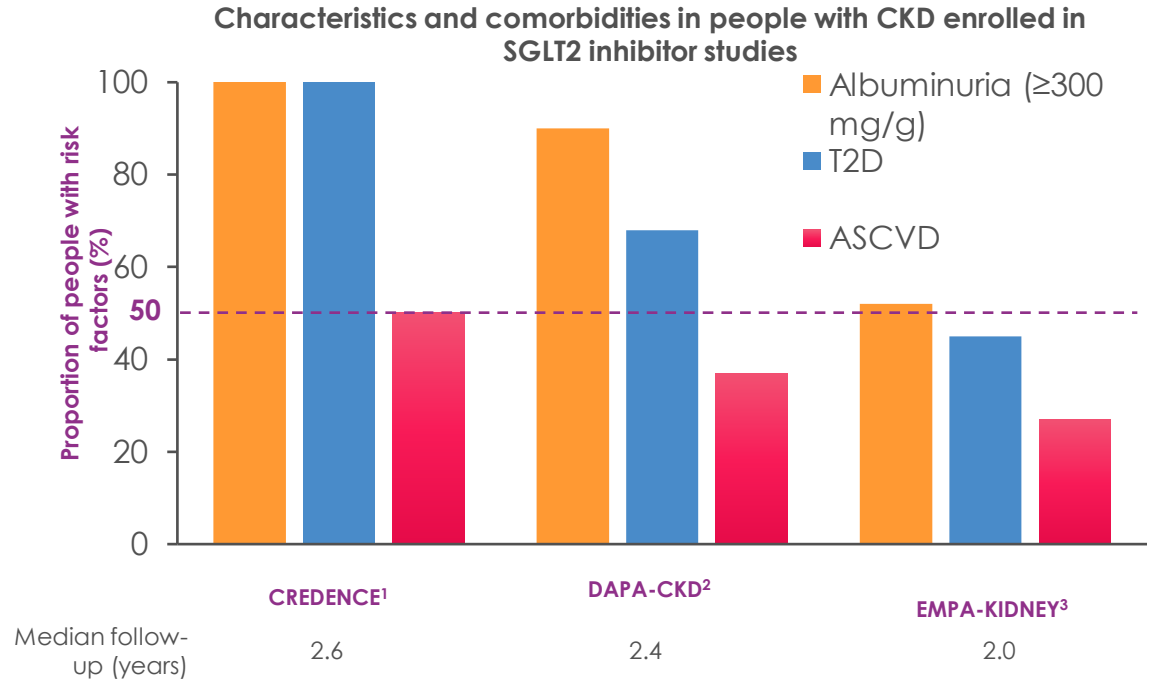
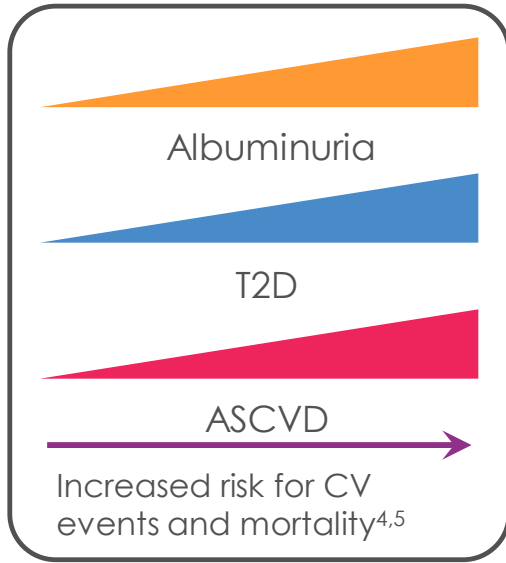


Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας

Ονομαστική
RRR 13%
P=0,21

The EMPA-KIDNEY population has the lowest CV risk compared with other SGLT2 inhibitor studies in people with CKD¹⁻³

Albuminuria, ASCVD and T2D independently increase the risk for CV events and mortality in people with CKD^{4,5}



Comparison of studies should be interpreted with caution due to differences in study design, populations and methodology

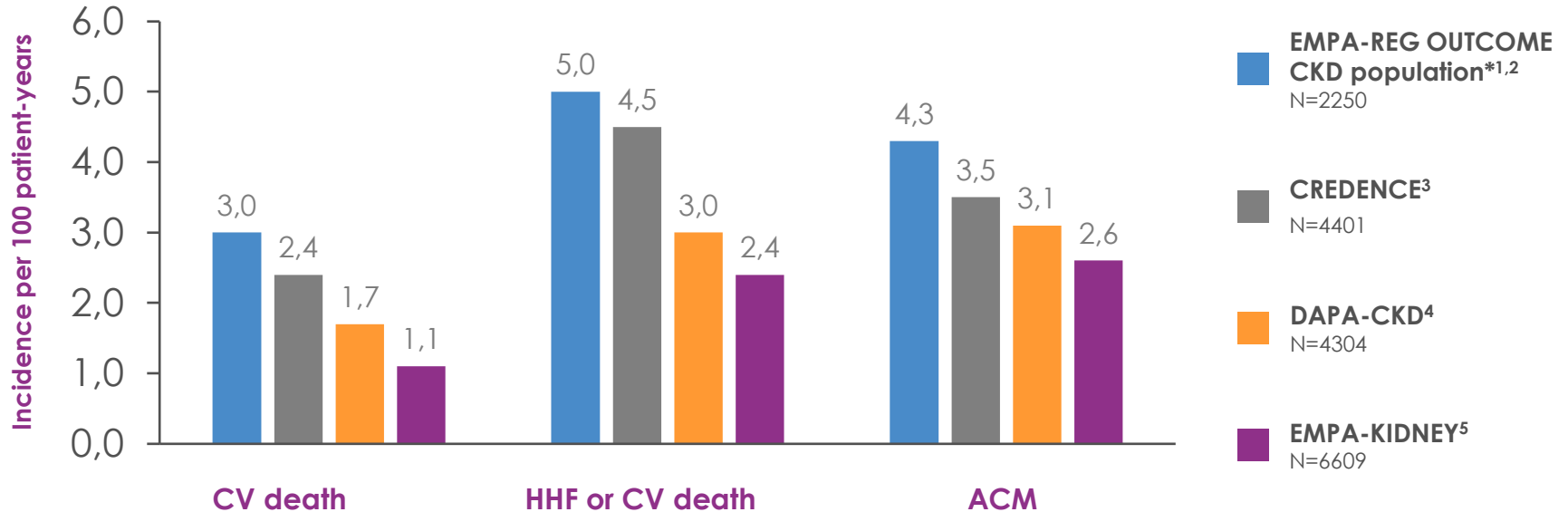
ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; SGLT2, sodium-glucose co-transporter-2; T2D, type 2 diabetes

1. Perkovic V et al. *N Engl J Med* 2019;380:2295; 2. Wheeler DC et al. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:1700; 3. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:1317;

4. de Boer IH et al. *Diabetes Care* 2022;45:3075; 5. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2023;46:S1

Overall, EMPA-KIDNEY has the lowest placebo incidence rates for CV death, HHF or CV death, and ACM

Placebo incidence rates in people with CKD enrolled in SGLT2 inhibitor studies






Comparison of studies should be interpreted with caution due to differences in study design, populations and methodology

*HHF or CV death was not a pre-specified combined outcome in EMPA-REG OUTCOME but was analysed post-hoc^{1,2,6}

ACM, all-cause mortality; CV, cardiovascular; HHF, hospitalisation for heart failure

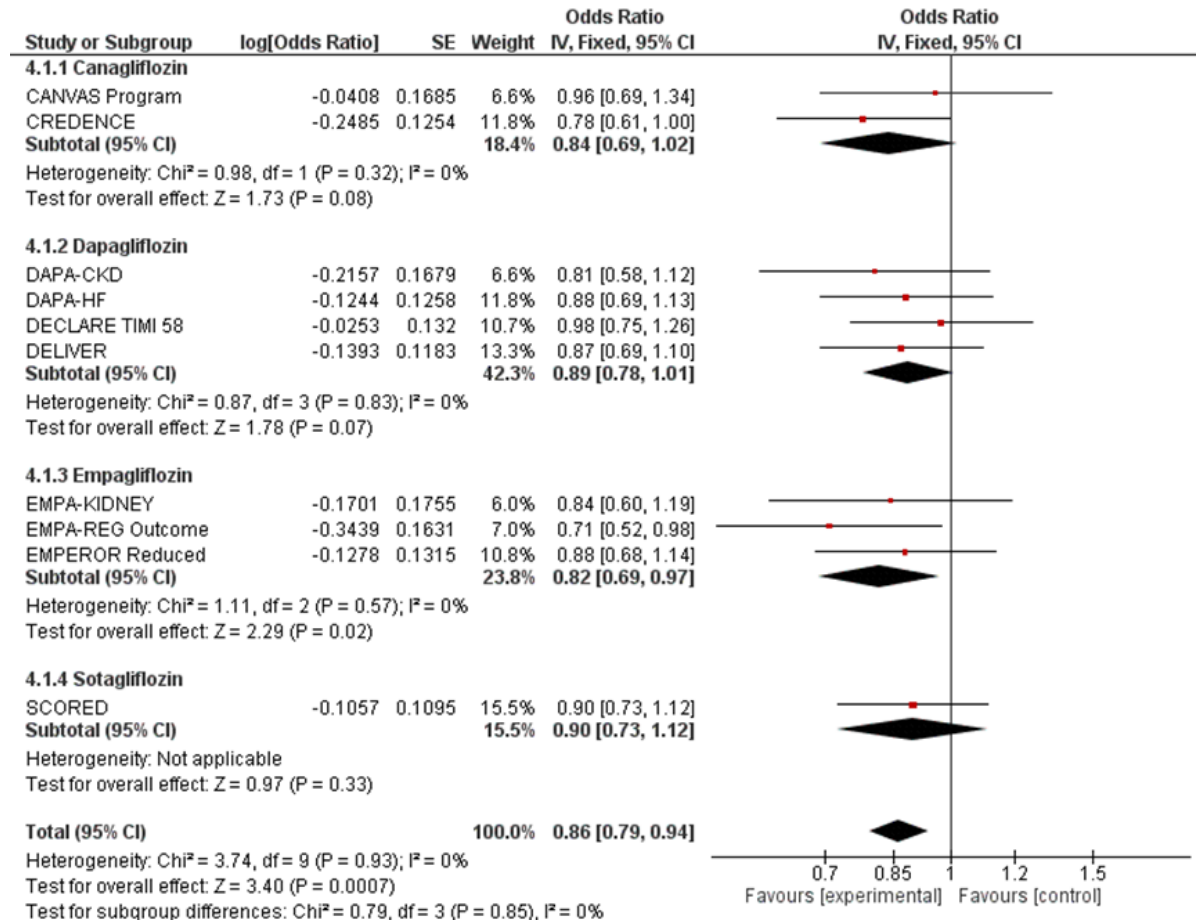
1. Wanner C et al. *Circulation*. 2018;137:119; 2. Boehringer Ingelheim. Data on file. 2023; 3. Perkovic V et al. *N Engl J Med* 2019;380:2295; 4. Heerspink HJL et al. *N Engl J Med* 2020;383:1436; 5. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. *N Engl J Med* 2023;388:117; 6. Zinman B et al. *N Engl J Med* 2015;26:373

Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on heart failure events in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis

Marieta P. Theodorakopoulou ^{1,*}, **Maria-Eleni Alexandrou**¹,
Alexandros Tsitouridis¹, **Vasileios Kamperidis**², **Eva Pella** ¹,
Andrew Xanthopoulos³, **Antonios Ziakas**², **Filippos Triposkiadis**³,
Vassilios Vassilikos⁴, **Aikaterini Papagianni**¹ and **Pantelis Sarafidis** ¹

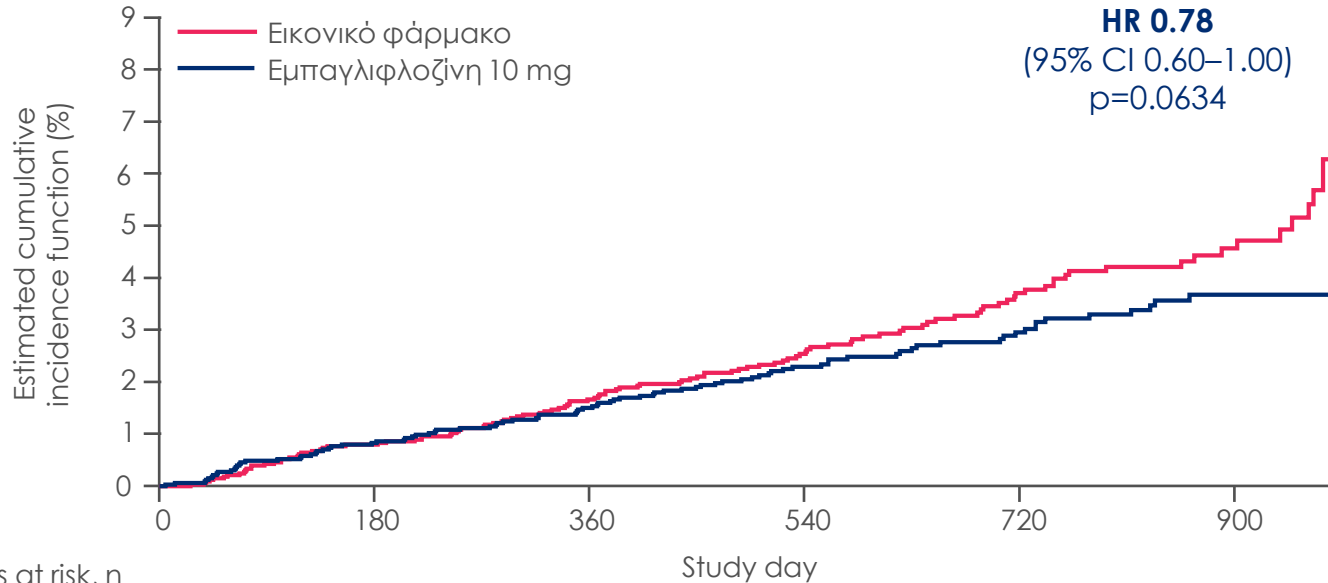
¹First Department of Nephrology, Hippokration Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki GR54642, Greece; ²First Department of Cardiology, AHEPA Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece; ³Department of Cardiology, University of Thessaly, Larissa, Greece; and ⁴Third Department of Cardiology, Hippokration Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

Effects of SGLT2is on CV Death in patients with CKD



Karagiannidis et al. 2024 (Under Review)

Οξεία νεφρική βλάβη



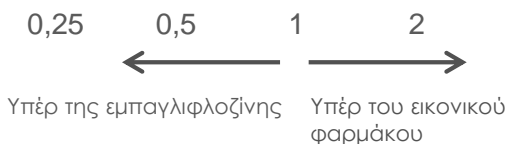
Patients at risk, n

Placebo	3305	3157	2981	2196	1451	628
Empagliflozin	3304	3151	2992	2209	1476	653

Διαβητική και μη Διαβητική Νεφρική Νόσος
EMPA-KIDNEY: αναλύσεις υπο-ομάδων και λοιπών τελικών σημείων

Ανάλυση υποομάδων του κύριου καταληκτικού σημείου: Σημαντικές υποομάδες ενδιαφέροντος

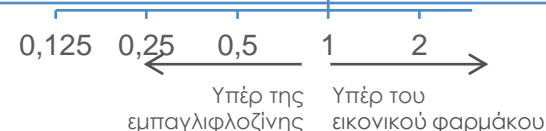
	Εμπαγλιφλοζίνη 10 mg	Εικονικό φάρμακο	HR (ΔΕ 95%)	HR (ΔΕ 95%)
	n με συμβάν/N που αναλύθηκαν			
Συνολικά	432/3304	558/3305	0,72 (0,64, 0,82)	
Διαβήτης στην έναρξη				
Όχι	214/1779	252/1790	0,82 (0,68, 0,99)	
Ναι	218/1525	306/1515	0,64 (0,54, 0,77)	
eGFR στην έναρξη				
<30	247/1131	317/1151	0,73 (0,62, 0,86)	
30 έως <45	140/1467	175/1461	0,78 (0,62, 0,97)	
≥45	45/706	66/693	0,64 (0,44, 0,93)	
UACR, mg/g στην έναρξη				
A1 (<30) φυσιολογικό έως ήπια αυξημένο	42/665	42/663	1,01 (0,66, 1,55)	
A2 (30 έως ≤300) μέτρια αυξημένο	67/927	78/937	0,91 (0,65, 1,26)	
A3 (>300) υπερβολικά αυξημένο	323/1712	438/1705	0,67 (0,58, 0,78)	



Η κύρια έκβαση ήταν η εξέλιξη της νεφρικής νόσου (οριστική ως NNTΣ, διατηρημένη έκπτωση του eGFR $\geq 40\%$ ή <10 ml/λεπτό/1,73m² ή αξιολογημένος θάνατος από νεφρικά αίτια) ή ΚΔ θάνατος. Συμβάντα τα οποία είτε επιβεβαιώθηκαν είτε δεν αντிகρούστηκαν κατά την αξιολόγηση θεωρούνται συμβάντα καταληκτικού σημείου
 ΚΔ, καρδιαγγειακό/ή. eGFR, εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης. NNTΣ, νεφρική νόσος τελικού σταδίου. UACR, λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης ούρων
 EMPA-KIDNEY Collaborative Group, et al. N Engl J Med. 2022. PMID: 36331190

Ανάλυση υποομάδων του κύριου καταληκτικού σημείου: Σύνοψη άλλων κύριων υποομάδων (1/2)

Υποομάδα Κατηγορία	Εμπαγλιφλοζίνη 10 mg	Εικονικό φάρμακο	HR (ΔΕ 95%)	HR (ΔΕ 95%)
	n με συμβάν/ N που αναλύθηκαν			
Συνολικά	432/3304	558/3305	0,72 (0,64, 0,82)	
Ηλικία, έτη				
<60	176/1136	222/1116	0,72 (0,59, 0,88)	
≥ 60 έως < 70	120/853	142/867	0,81 (0,64, 1,04)	
≥70	136/1315	194/1322	0,65 (0,52, 0,81)	
Φύλο				
Άνδρας	307/2207	394/2210	0,75 (0,65, 0,87)	
Γυναίκα	125/1097	164/1095	0,66 (0,52, 0,83)	
Περιοχή				
Βόρεια Αμερική	87/844	133/873	0,67 (0,51, 0,87)	
Ευρώπη	188/1344	190/1304	0,88 (0,72, 1,08)	
Ιαπωνία	33/304	64/308	0,50 (0,33, 0,76)	
Κίνα και Μαλαισία	124/812	171/820	0,67 (0,53, 0,85)	



Η κύρια έκβαση ήταν η εξέλιξη της νεφρικής νόσου (οριστική ως NNTS, διατηρημένη έκπτωση του eGFR $\geq 40\%$ ή < 10 ml/λεπτό/1,73m² ή αξιολογημένος θάνατος από νεφρικά αίτια) ή ΚΔ θάνατος. Συμβάντα τα οποία είτε επιβεβαιώθηκαν είτε δεν αντικρούστηκαν κατά την αξιολόγηση θεωρούνται συμβάντα καταληκτικού σημείου
ΚΔ, καρδιαγγειακό/ή. eGFR, εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης. NNTS, νεφρική νόσος τελικού σταδίου. UACR, λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης ούρων
EMPA-KIDNEY Collaborative Group, et al. N Engl J Med. 2022. PMID: 36331190

Ανάλυση υποομάδων του κύριου καταληκτικού σημείου: Σύνοψη άλλων κύριων υποομάδων (2/2)

Υποομάδα Κατηγορία	Εμπαγλιφλοζίνη 10 mg n με συμβάν/ N που αναλύθηκαν	Εικονικό φάρμακο n με συμβάν/ N που αναλύθηκαν	HR (ΔΕ 95%)	HR (ΔΕ 95%)
Συνολικά	432/3304	558/3305	0,72 (0,64, 0,82)	
Αιτία νεφρικής νόσου				
Διαβητική νεφρική νόσος	161/1032	223/1025	0,65 (0,53, 0,80)	
Σπειραματική νόσος	117/853	142/816	0,77 (0,60, 0,98)	
Υπέρταση/νεφραγγειακή νόσος	82/706	96/739	0,82 (0,61, 1,11)	
Άλλο/άγνωστο	72/713	97/725	0,73 (0,54, 1,00)	
HbA1c, mmol/mol στην έναρξη				
<39 (5.7%)	183/1329	229/1353	0,77 (0,63, 0,94)	
≥ 39 έως < 48 (5.7% έως 6.5%)	114/998	134/953	0,75 (0,58, 0,96)	
≥48 (6.5%)	135/977	195/999	0,65 (0,52, 0,81)	
Παλαιότερη ΚΔ νόσος				
Όχι	310/2443	388/2401	0,73 (0,63, 0,85)	
Ναι	122/861	170/904	0,73 (0,58, 0,92)	
Χρήση αναστολής RAS στην τυχαιοποίηση				
Όχι	81/473	98/508	0,79 (0,59, 1,06)	
Ναι	351/2831	460/2797	0,71 (0,62, 0,82)	

Η εξέλιξη της νεφρικής νόσου συμπεριλαμβάνει NNTΣ, διατηρημένη έκπτωση του eGFR≥40% ή έως <10 mL/λεπτό/1,73m² ή αξιολογημένο θάνατο από νεφρικά αίτια. Συμβάντα τα οποία είτε επιβεβαιώθηκαν είτε δεν αντικρούστηκαν κατά την αξιολόγηση θεωρούνται συμβάντα καταληκτικού σημείου. *Δοκιμή τάσης σε όλες τις υποομάδες.

ΚΔ, καρδιαγγειακό/η. HbA1c, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη. RAS, σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης
EMPA-KIDNEY Collaborative Group, et al. N Engl J Med. 2022. PMID: 36331190

0,125 0,25 0,5 1 2
← Υπέρ της εμπαγλιφλοζίνης Υπέρ του placebo →

Primary outcome and its components by primary kidney disease aetiology

Empagliflozin

Placebo

Hazard ratio

Hazard ratio

Heterogeneity

Articles



Impact of primary kidney disease on the effects of empagliflozin in patients with chronic kidney disease: secondary analyses of the EMPA-KIDNEY trial



The EMPA-KIDNEY Collaborative Group*



Primary kidney disease aetiology	Empagliflozin	Placebo	Hazard ratio	Hazard ratio	Heterogeneity
Overall	359 (10.9)	5.67	474 (14.3)	7.58	0.70 (0.61, 0.81)

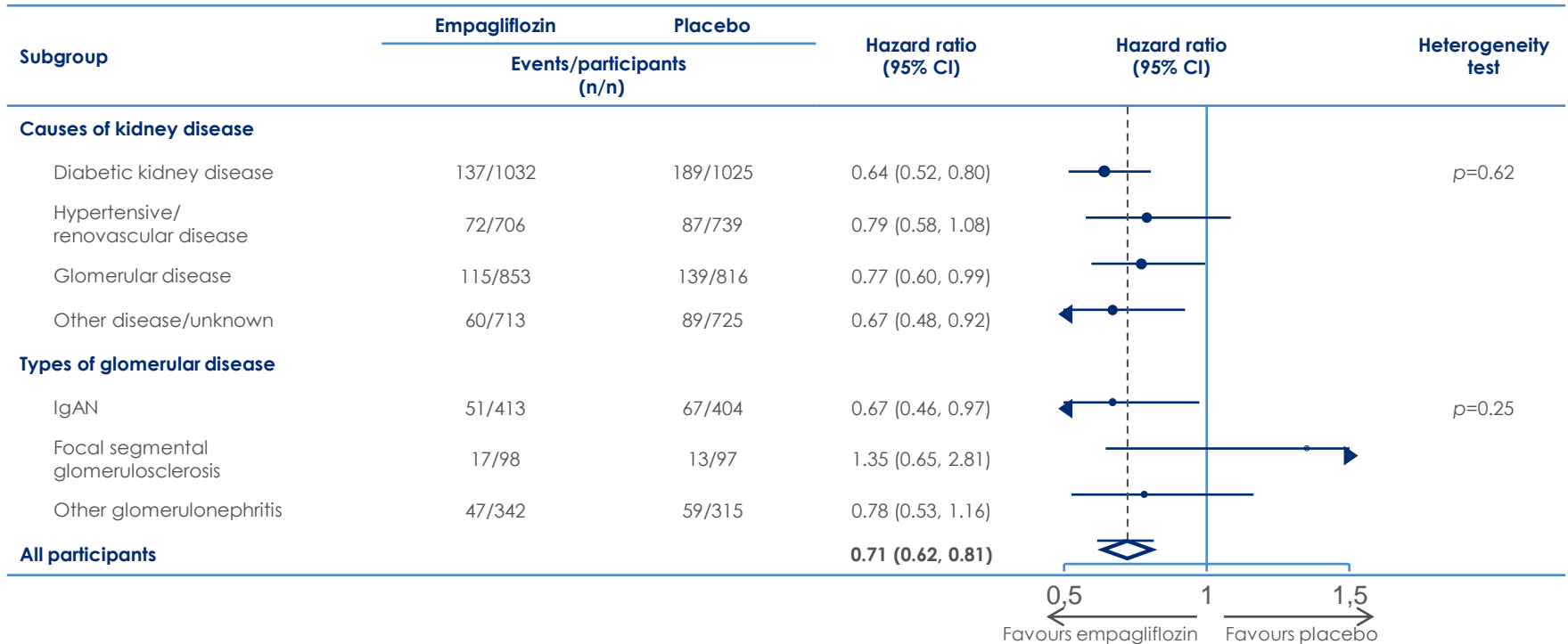


Return to start of section

*Events per 100 person-years; †ESKD was defined as the start of maintenance dialysis or receipt of a kidney transplant; ‡Sustained defined as present on two consecutive scheduled study follow-up visits or last scheduled follow-up visit prior to death or final follow-up. eGFR measurements were based on central laboratory measurements, wherever available
 CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESKD, end-stage kidney disease
 EMPA-KIDNEY Collaborative Group. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12:51

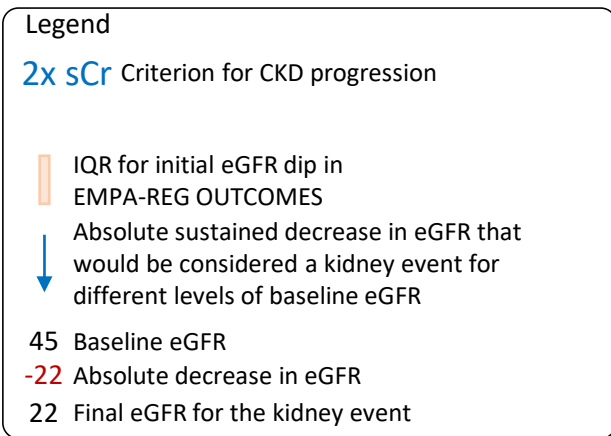


Kidney disease progression by primary kidney disease aetiology including types of glomerular disease

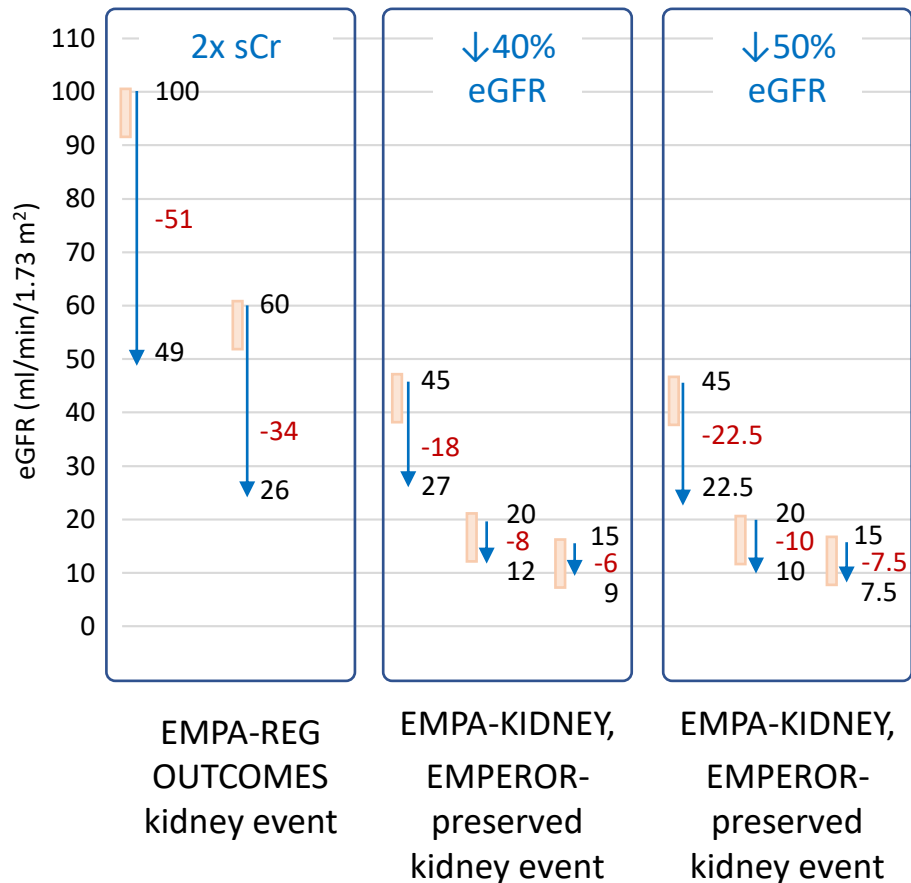


IgAN, immunoglobulin A nephropathy
EMPA-KIDNEY Collaborative Group. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12:51

The limitations of traditional kidney outcomes for modern trials



The following eGFR data expressed in ml/min/1.73 m²:



Fernandez-Fernandez, Soler,
Sarafidis & Ortiz. *Clin Kidney J* 2023

Renal function loss in T2DM in normo-, micro-, and macroalbuminuria

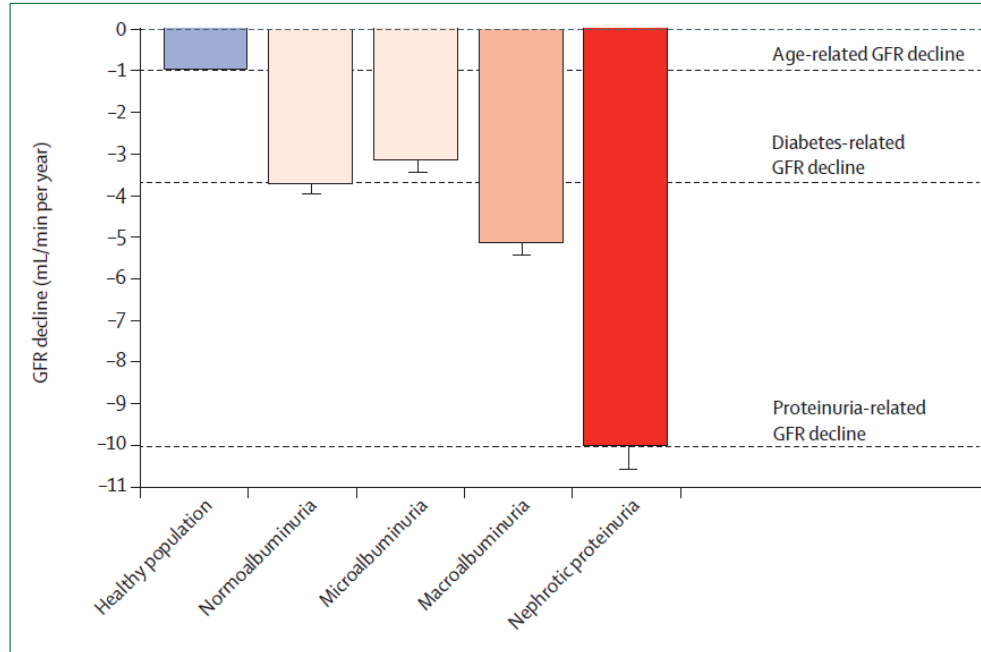
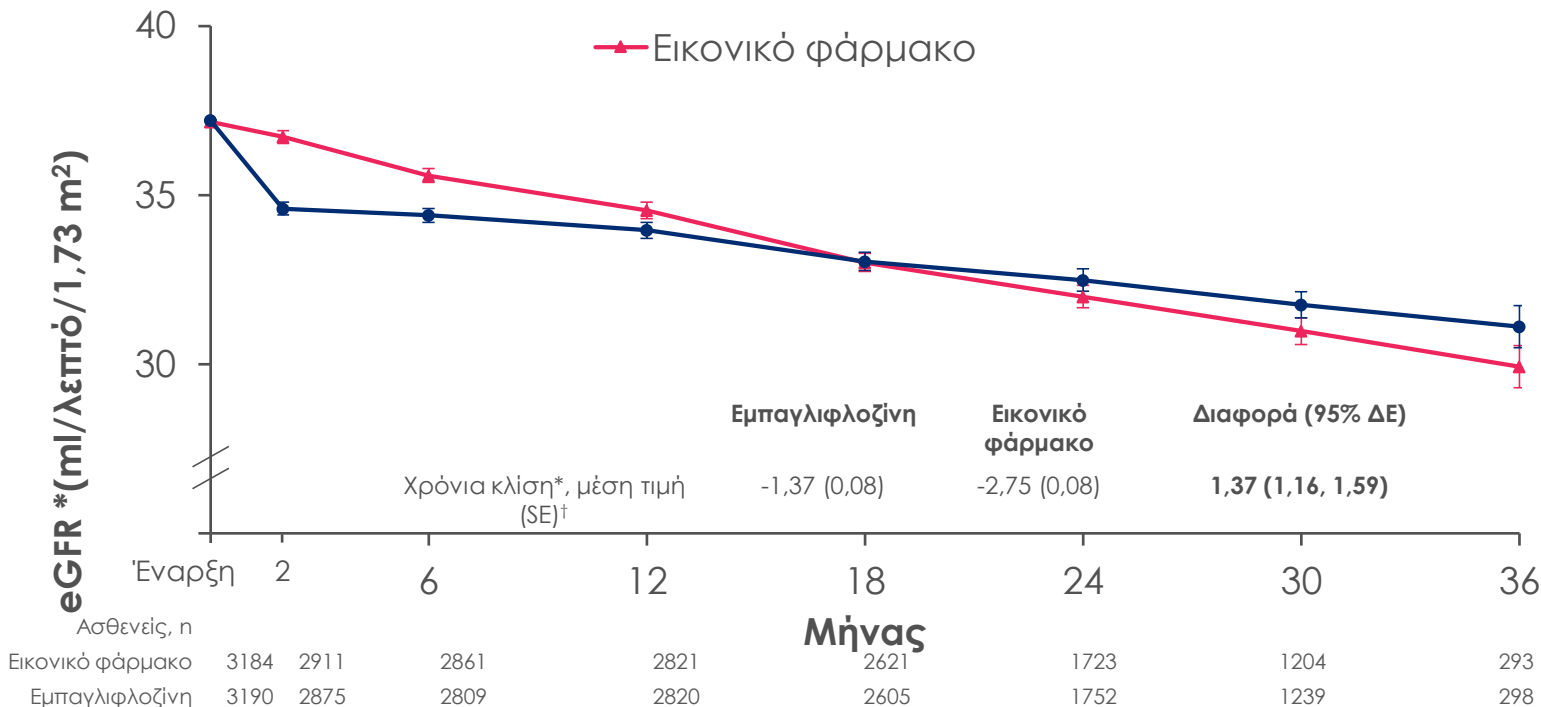


Figure 1: Glomerular filtration rate (GFR) in healthy patients compared with patients with type 2 diabetes and normoalbuminuria, microalbuminuria, macroalbuminuria, or severe proteinuria
Data from studies that did repeated measurements of GFR using gold standard procedures in patients with normoalbuminuria or microalbuminuria,²⁹ macroalbuminuria,³¹ and severe proteinuria.³²

Προκαθορισμένη τριτογενής έκβαση: Ετήσιος ρυθμός αλλαγής του eGFR



*Αναφέρεται ως κλίση μακράς διάρκειας στην εικόνα 3. Η προκαθορισμένη τριτογενής έκβαση που συμπεριλάμβανε τους μέσους ετήσιους ρυθμούς αλλαγής του eGFR σε ml/leptó/1,73 m² ανά έτος από την έναρξη έως την τελευταία επίσκεψη παρακολούθησης (χρόνια κλίση, αναφέρεται ως «Μακράς Διάρκειας») ανά κατανομή θεραπείας υπολογίστηκαν με χρήση μοντέλων κοινόχρηστων παραμέτρων (shared parameter). Για τον σχεδιασμό της γραφικής παράστασης, χρησιμοποιήθηκαν αναλύσεις μικτού μοντέλου για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για την εκτίμηση του eGFR ανά κατανομή θεραπείας σε κάθε προγραμματισμένη επίσκεψη παρακολούθησης (προκαθορισμένη διερευνητική αξιολόγηση). *Αποτελέσματα MMRM στην πάροδο του χρόνου (προσαρμοσμένη μέση τιμή, 95% ΔΕ). Το μοντέλο συμπεριλαμβάνει την ηλικία, το φύλο, την κατάσταση διαβήτη, το UACR, την περιοχή, την αλληλεπίδραση θεραπείας ανά επίσκεψη, την αλληλεπίδραση αρχικής τιμής ανά επίσκεψη. †Οι μέσοι ετήσιοι ρυθμοί αλλαγής του eGFR από τους 2 μήνες έως την τελευταία επίσκεψη παρακολούθησης (χρόνια κλίση, αναφέρεται ως «Μακράς διάρκειας») ανά κατανομή θεραπείας υπολογίστηκαν με χρήση μοντέλων κοινόχρηστων παραμέτρων (shared parameter). CKD-EPI, Επιδημιολογική Συνεργασία Χρόνιας Νεφρικής Νόσου. eGFR, εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης. MMRM, μικτό μοντέλο για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. UACR, λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης ούρων EMPA-KIDNEY Collaborative Group, et al. N Engl J Med. 2022. PMID:36331190

Ετήσιος ρυθμός μεταβολής του eGFR ανά βασική υποομάδα - Χρόνια κλίση

Υποομάδα	Εμπαγλιφλοζίνη	Εικονικό φάρμακο	Απόλυτη διαφορά (95% ΔΕ)	Απόλυτη διαφορά (95% ΔΕ)
	Ετήσιος ρυθμός αλλαγής του eGFR, ml/λεπτό/1,73m ² , μέση τιμή (SE)			
Με διαβήτη				
Όχι	-1,66 (0,11)	-2,75 (0,11)	1,09 (0,79, 1,39)	
Ναι	-1,05 (0,12)	-2,73 (0,12)	1,68 (1,36, 2,00)	
eGFR, ml/λεπτό/1,73m²				
<30	-1,84 (0,14)	-2,85 (0,14)	1,01 (0,63, 1,39)	
≥ 30 έως < 45	-1,18 (0,12)	-2,50 (0,12)	1,32 (0,99, 1,65)	
≥45	-1,58 (0,17)	-3,60 (0,17)	2,01 (1,53, 2,49)	
UACR, mg/g				
A1 (<30) φυσιολογικό έως ήπια αυξημένο	-0,11 (0,17)	-0,89 (0,16)	0,78 (0,32, 1,23)	
A2 (≥30 έως ≤300) μέτρια αυξημένο	-0,49 (0,14)	-1,69 (0,14)	1,20 (0,81, 1,59)	
A3 (>300) υπερβολικά αυξημένο	-2,35 (0,11)	-4,11 (0,11)	1,76 (1,46, 2,05)	
Όλοι οι συμμετέχοντες	-1,37 (0,08)	-2,75 (0,08)	1,37 (1,16, 1,59)	

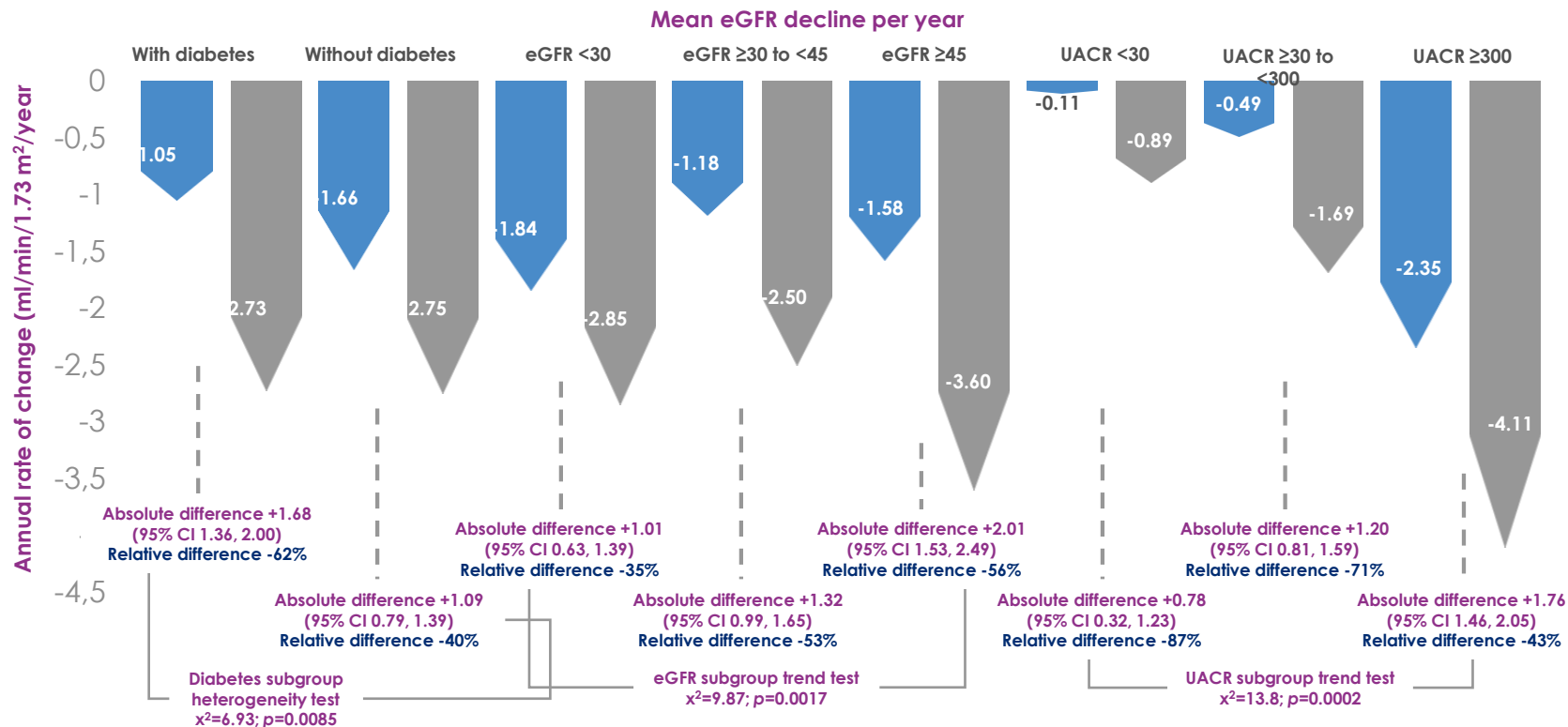
Οι μέσοι ετήσιοι ρυθμοί αλλαγής του eGFR από τους 2 μήνες έως την τελευταία επίσκεψη παρακολούθησης ('χρόνιες κλίσεις') ανά κατανομή θεραπείας υπολογίστηκαν με χρήση μοντέλων κοινόχρηστων παραμέτρων.

eGFR, εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης. UACR, λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης ούρων.

EMPA-KIDNEY Collaborative Group, et al. N Engl J Med. 2022. PMID: 36331190

← -1 0 1 2 →
 Υπέρ του εικονικού φαρμάκου Υπέρ της εμπαγλιφλοζίνης

Empagliflozin consistently reduced eGFR decline across diabetes, eGFR and UACR status



eGFR, estimated glomerular filtration rate; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio. EMPA-KIDNEY Collaborative Group WCN 2023; oral presentation (WCN23-0342)

Empagliflozin Placebo

Ανάλυση υποομάδων του κύριου καταληκτικού σημείου: Σημαντικές υποομάδες ενδιαφέροντος

Study average Mean (SE) clone

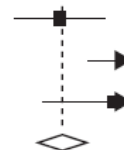
Articles

Effects of empagliflozin on progression of chronic kidney disease: a prespecified secondary analysis from the EMPA-KIDNEY trial



*The EMPA-KIDNEY Collaborative Group**

>300 to <1000	-32%	-1.42 (0.14)	-2.78 (0.15)
1000 to <2000	-18%	-2.43 (0.19)	-4.57 (0.20)
≥2000	-19%	-4.54 (0.23)	-6.36 (0.22)
All participants	-19%	-1.37 (0.08)	-2.75 (0.08)



Ανάλυση υποομάδων του κύριου καταληκτικού σημείου: Σημαντικές υποομάδες ενδιαφέροντος

Mean (SE) slope, mL/min per 1.73 m² per year

Empagliflozin Placebo

Demographics

Age at randomisation (years); $\chi^2=7.23$; $p_{trend}=0.0072$

Age group	Empagliflozin	Placebo
<60	-2.22 (0.14)	-3.45 (0.14)
60 to <70	-0.97 (0.15)	-2.63 (0.15)
≥70	-0.92 (0.12)	-2.23 (0.13)

Sex; $\chi^2=1.84$; $p_{heterogeneity}=0.18$

Sex	Empagliflozin	Placebo
Male	-1.60 (0.10)	-2.97 (0.10)
Female	-0.93 (0.14)	-2.29 (0.14)

Race; $\chi^2=1.08$; $p_{heterogeneity}=0.78$

Race	Empagliflozin	Placebo
White	-1.17 (0.11)	-2.40 (0.11)
Black	-1.00 (0.40)	-2.33 (0.42)
Asian	-2.01 (0.14)	-3.56 (0.13)
Other	-1.63 (0.70)	-2.97 (0.65)

Previous disease

History of cardiovascular disease; $\chi^2=1.58$; $p_{heterogeneity}=0.21$

History of cardiovascular disease	Empagliflozin	Placebo
Yes	-0.94 (0.16)	-2.36 (0.15)
No	-1.52 (0.09)	-2.88 (0.09)

Clinical measurements

Systolic blood pressure (mm Hg); $\chi^2=0.15$; $p_{trend}=0.70$

SBP category	Empagliflozin	Placebo
<130	-1.19 (0.13)	-2.32 (0.13)
130 to <145	-1.24 (0.14)	-2.75 (0.14)
≥145	-1.76 (0.15)	-3.27 (0.15)

Diastolic blood pressure (mm Hg); $\chi^2=1.80$; $p_{trend}=0.18$

DBP category	Empagliflozin	Placebo
<75	-1.06 (0.13)	-2.38 (0.13)
75 to <85	-1.34 (0.14)	-2.78 (0.14)
≥85	-1.83 (0.15)	-3.19 (0.15)

BMI (kg/m²); $\chi^2=4.49$; $p_{trend}=0.034$

BMI category	Empagliflozin	Placebo
<25	-2.10 (0.16)	-3.36 (0.16)
25 to <30	-1.27 (0.13)	-2.63 (0.13)
≥30	-1.03 (0.12)	-2.46 (0.12)

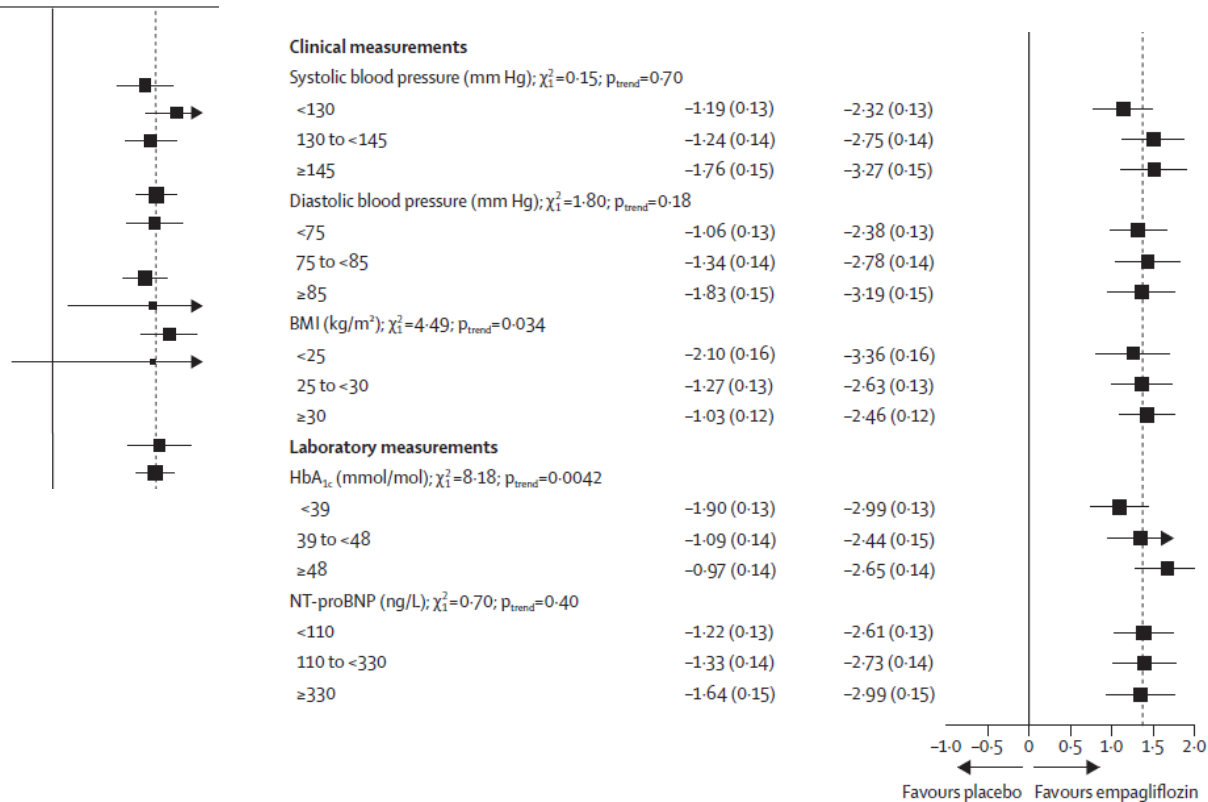
Laboratory measurements

HbA_{1c} (mmol/mol); $\chi^2=8.18$; $p_{trend}=0.0042$

HbA _{1c} category	Empagliflozin	Placebo
<39	-1.90 (0.13)	-2.99 (0.13)
39 to <48	-1.09 (0.14)	-2.44 (0.15)
≥48	-0.97 (0.14)	-2.65 (0.14)























NT-proBNP (ng/L); $\chi^2=0.70$; $p_{trend}=0.40$

NT-proBNP category	Empagliflozin	Placebo
<110	-1.22 (0.13)	-2.61 (0.13)
110 to <330	-1.33 (0.14)	-2.73 (0.14)
≥330	-1.64 (0.15)	-2.99 (0.15)



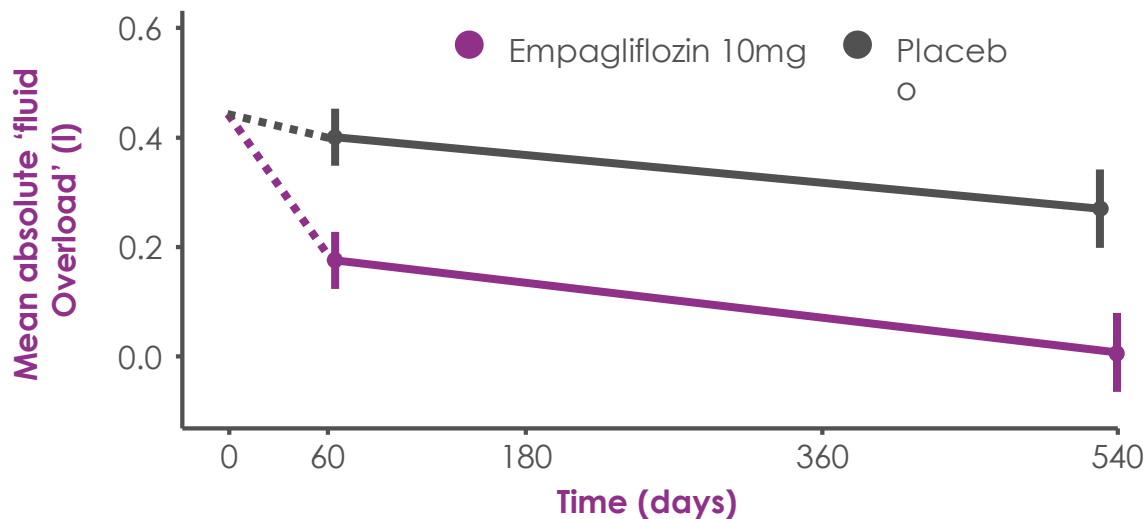
Favours placebo Favours empagliflozin

Effects of Empagliflozin on Fluid Overload, Weight, and Blood Pressure in CKD

Kaitlin J. Mayne ,^{1,2} Natalie Staplin ,¹ David F. Keane ,³ Christoph Wanner ,¹ Susanne Brenner ,⁴ Vladimir Cejka ,⁴ Johannes Stegbauer ,^{5,6} Parminder K. Judge ,^{1,7} David Preiss ,¹ Jonathan Emberson ,¹ Daniele Trinca ,⁸ Rejive Dayanandan,¹ Ryonfa Lee ,¹ John Nolan,¹ Akiko Omata,¹ Jennifer B. Green ,⁹ David Z. I. Cherney,¹⁰ Lai Seong Hooi ,¹¹ Roberto Pontremoli ,¹² Katherine R. Tuttle ,¹³ Jennifer S. Lees ,² Patrick B. Mark ,² Simon J. Davies ,¹⁴ Sibylle J. Hauske ,^{15,16} Dominik Steubl,^{15,17,18} Martina Brückmann ,^{15,19} Martin J. Landray,¹ Colin Baigent,¹ Richard Haynes ,^{1,7} and William G. Herrington,^{1,7} on behalf of the EMPA-KIDNEY Collaborative Group*

Due to the number of contributing authors, the affiliations are listed at the end of this article.

Primary outcome: absolute 'fluid overload'



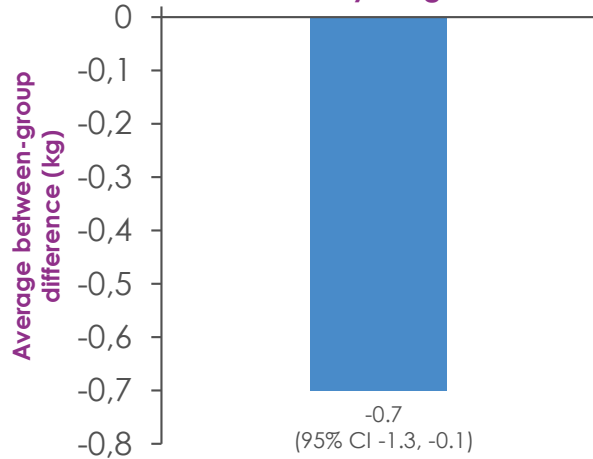
	Empagliflozin Mean ± SE	Placebo Mean ± SE	Absolute difference (95% CI)	p-value
2 months	0.18±0.05	0.40±0.05	-0.23 (-0.37, -0.08)	
18 months	0.01±0.07	0.27±0.07	-0.26 (-0.46, -0.06)	
Study average	0.10±0.05	0.34±0.05	-0.24 (-0.38, -0.11)	<0.001

Mayne KJ et al. *J Am Soc Nephrol* 2023; doi: 10.1681/ASN.0000000000000271

Tertiary outcomes

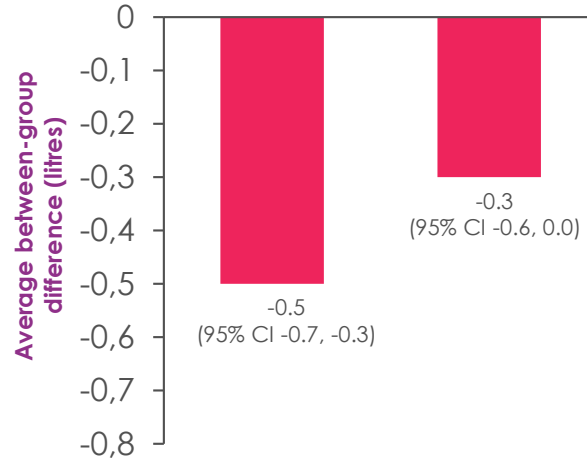


Body weight¹



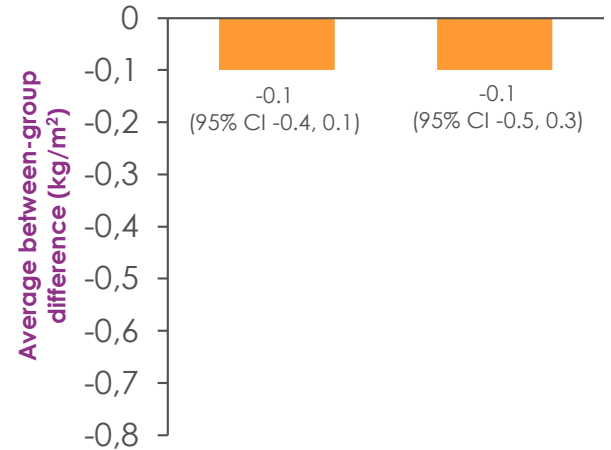
Extracellular water²

Intracellular water²



Lean tissue index²

Fat tissue index²



1. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. *ERA* 2023; oral presentation (abstract 4139); 2. Mayne KJ *et al.* *J Am Soc Nephrol* 2023; doi: 10.1681/ASN.0000000000000271

Διαβητική και μη Διαβητική Νεφρική Νόσος

Η σημασία των μελετών με SGLT2is

SGLT2-inhibitors and renoprotection: synopsis

Review

Sodium–glucose co-transporter-2 inhibitors for patients with diabetic and nondiabetic chronic kidney disease: a new era has already begun

Pantelis Sarafidis^a, Alberto Ortiz^b, Charles J. Ferro^c, Jean-Michel Halimi^d, Reinhold Kreutz^e, Francesca Mallamaci^f, Giuseppe Mancina^g, and Christoph Wanner^h, for the 'Hypertension and the Kidney' working group of the European Society of Hypertension (ESH) and the 'European Renal and Cardiovascular Medicine' (EURECA-m) working group of the European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA)

placebo (1.1 1au0)

0.51-0.72)
renal/CV death

0.45-0.00)

How SGLT2 inhibition changes fundamental concepts in CKD

Nephrol Dial Transplant (2020) 1–7
doi: 10.1093/ndt/gfaa329



SGLT2 inhibition requires reconsideration of fundamental paradigms in chronic kidney disease, ‘diabetic nephropathy’, IgA nephropathy and podocytopathies with FSGS lesions

Hans-Joachim Anders¹, Anna Julie Peired^{2,3} and Paola Romagnani^{3,4}

¹Division of Nephrology, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, LMU Klinikum, Munich, Germany, ²Excellence Centre for Research, Transfer and High Education for the Development of DE NOVO Therapies (DENOTHE), University of Florence, Florence, Italy, ³Department of Clinical and Experimental Biomedical Sciences “Mario Serio”, University of Florence and Nephrology Unit, Florence, Italy and ⁴Nephrology Unit, Anna Meyer Children’s Hospital, Florence, Italy

Correspondence to: Hans-Joachim Anders; E-mail: hjanders@med.uni-muenchen.de

Hypertension

REVIEW



Cardiovascular Protection With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Chronic Kidney Disease

A Milestone Achieved

Pantelis Sarafidis^{ID}, Christodoulos E. Papadopoulos^{ID}, Vasilios Kamperidis, George Giannakoulas^{ID}, Michael Doumas

[95% CI, 0.33–0.76]) compared with placebo. Similar were the effects in patients with elevated albuminuria at baseline.

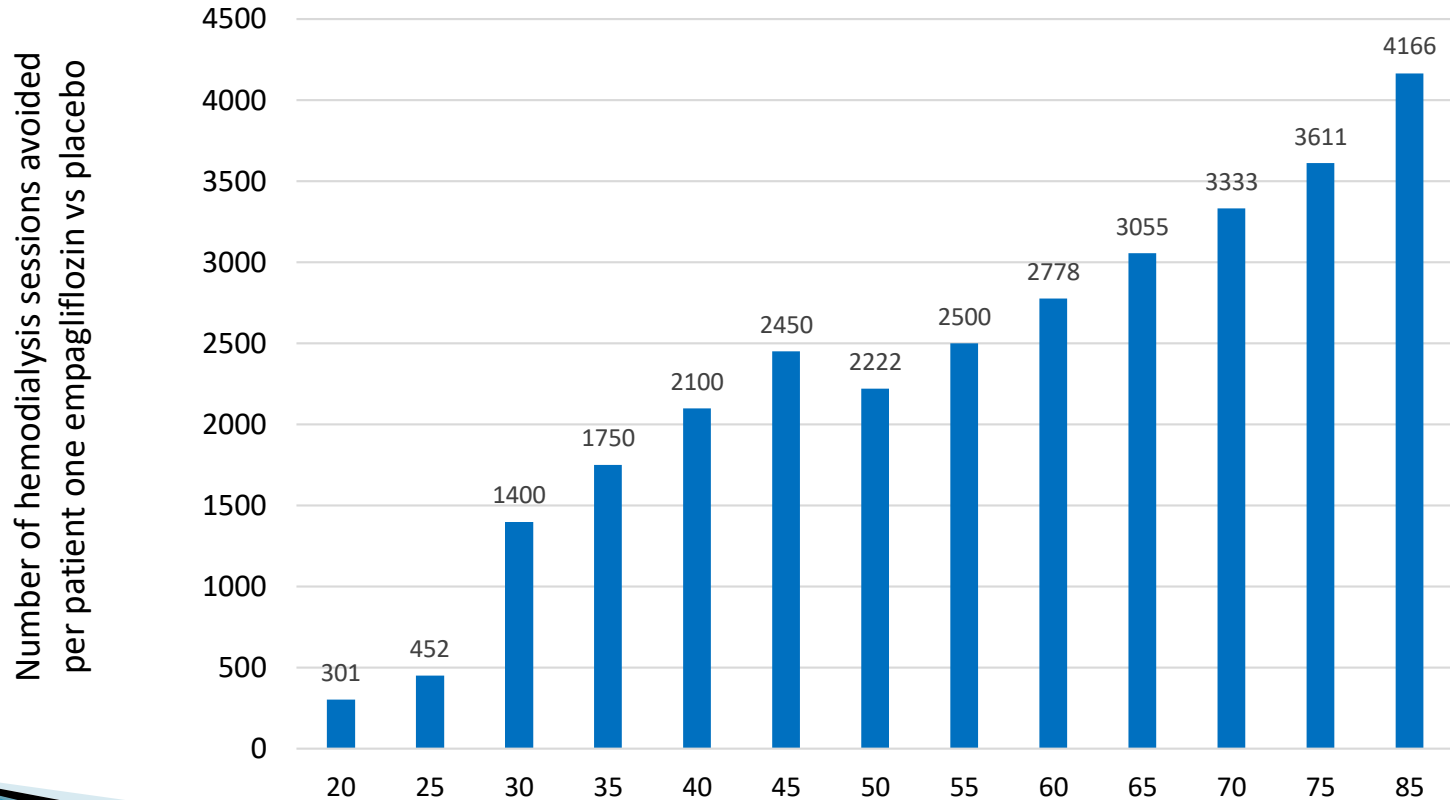
EDITORIAL COMMENT

EMPA-KIDNEY: expanding the range of kidney protection by SGLT2 inhibitors

Beatriz Fernández-Fernandez^{1,2,3,4}, Pantelis Sarafidis⁵, Maria José Soler^{2,4,6} and Alberto Ortiz^{1,2,3,4}

Time to kidney replacement therapy (years)

The benefits of empagliflozin – Number of hemodialysis sessions potentially avoided



Σύνοψη

- Η EMPA-KIDNEY **διακόπηκε πρόωρα λόγω θετικής αποτελεσματικότητας** σύμφωνα με τα προκαθορισμένα κριτήρια διακοπής 2 σημείων κατά το χρόνο της τυπικής ενδιάμεσης ανάλυσης
- Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, **η εμπαγλιφλοζίνη μείωσε τον σχετικό κίνδυνο εξέλιξης της νεφρικής νόσου* ή ΚΔ θανάτου κατά 28% σε μεγάλο εύρος ασθενών με ΧΝΝ**, συμπεριλαμβανομένου και μεγάλου ποσοστού εκείνων χωρίς Δτ2, σε όλο το φάσμα του eGFR (ακόμα και σε χαμηλό επίπεδο eGFR της τάξης των 20 ml/λεπτό/1,73 m²), με διάφορες υποκείμενες αιτίες ΧΝΝ, και εκείνων που λάμβαναν ή δεν λάμβαναν θεραπεία RASi (HR 0,72, 95% ΔΕ 0,64, 0,82, P=0,000005)
- Το αποτέλεσμα της θεραπείας **καταδείχθηκε ανεξάρτητα της υποκείμενης αιτίας της ΧΝΝ σε μεγάλο εύρος eGFR** ακόμα και σε χαμηλό επίπεδο eGFR της τάξης των 20 ml/λεπτό/1,73 m², καθώς και σε μεγάλο ποσοστό ασθενών χωρίς διαβήτη.
- **Στατιστικά σημαντική μείωση σχετικού κινδύνου της τάξης του 14%** παρατηρήθηκε με την θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στη **νοσηλεία οποιασδήποτε αιτιολογίας** (HR 0,86, 95% ΔΕ 0,78, 0,95, P=0,003)
- Γενικά, τα δεδομένα για την ασφάλεια είναι παρόμοια με το παλαιότερο γνωστό προφίλ ασφαλείας της εμπαγλιφλοζίνης

*Ορίστηκε ως νεφρική νόσος τελικού σταδίου, διατηρημένη έκπτωση του eGFR σε επίπεδο <10 ml/λεπτό/1,73 m², θάνατος από νεφρικά αίτια ή διατηρημένη έκπτωση του eGFR ≥40% από την τυχαιοποίηση.

ACM, θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας. ΧΝΝ, χρόνια νεφρική νόσος. ΚΔ, καρδιαγγειακό/η. eGFR, εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης. ΝΚΑ, νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια. RR, μείωση κινδύνου. SGLT2, αναστολείς συμμεταφοράς νατρίου-γλυκόζης τύπου 2. Δτ2, διαβήτης τύπου 2. UACR, λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης ούρων. EMPA-KIDNEY Collaborative Group, et al. N Engl J Med. 2022. PMID: 36331190



HYPERTENSION CENTER
DEPARTMENT OF NEPHROLOGY
HIPPOKRATION HOSPITAL



ARISTOTLE
UNIVERSITY OF
THESSALONIKI



Pantelis Sarafidis



Marieta Theodorakopoulou



Fotini Iatridi



Artemios Karagiannidis



Danai Faitatzidou



Areti Georgiou



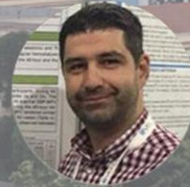
Erasmia Sabani



Eirini Papageorgiou



Antonios Karpetas



Athanasios Bikos



Eleni Karkamani



Nasra Haddad



Maria Schoina



Maria Eleni Alexandrou



Aristi Boulmpou



Ioanna Papagiouvanni



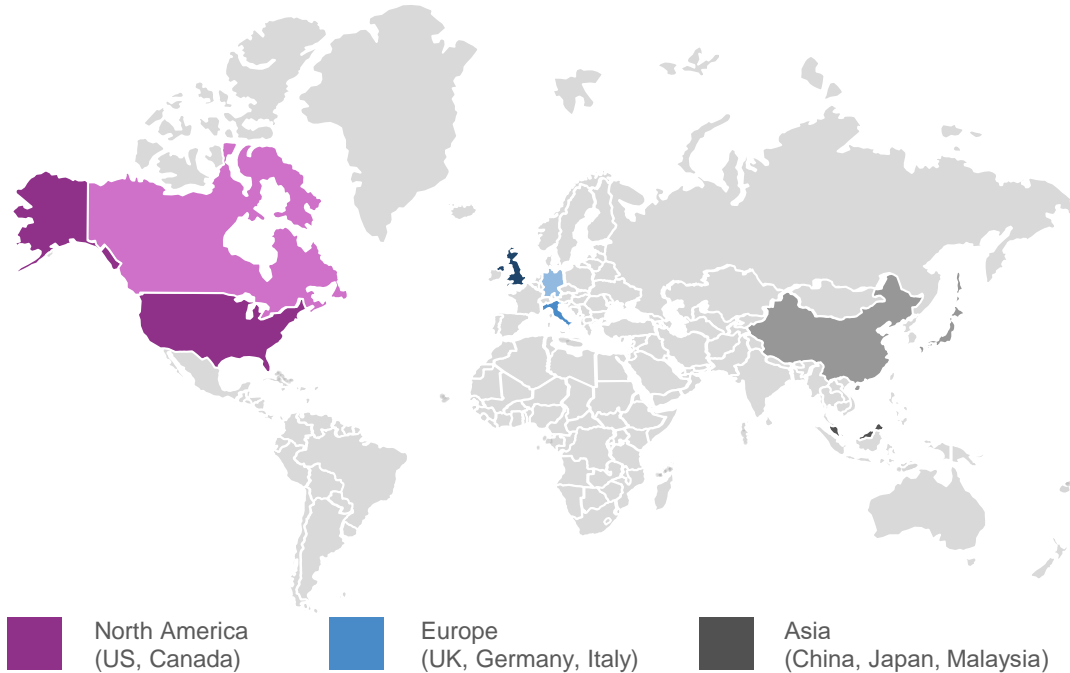
Alexandros Tsitouridis



Achilleas Betsikos

Ευχαριστώ!

EMPA-KIDNEY: 8 participating countries



Distribution of randomized patients



■ China, Malaysia

Total randomized: 6609

Further recruitment details can be found in the appendix
EMPA-KIDNEY Collaborative Group, et al. N Engl J Med. 2022. PMID: 36331190

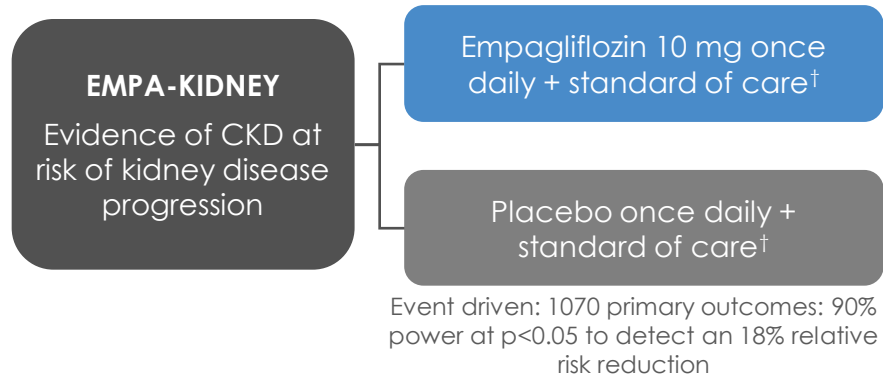


EMPA-KIDNEY was designed to investigate whether empagliflozin reduces the risk of kidney disease progression or CV death in patients with CKD

Phase III randomized double-blind placebo-controlled trial

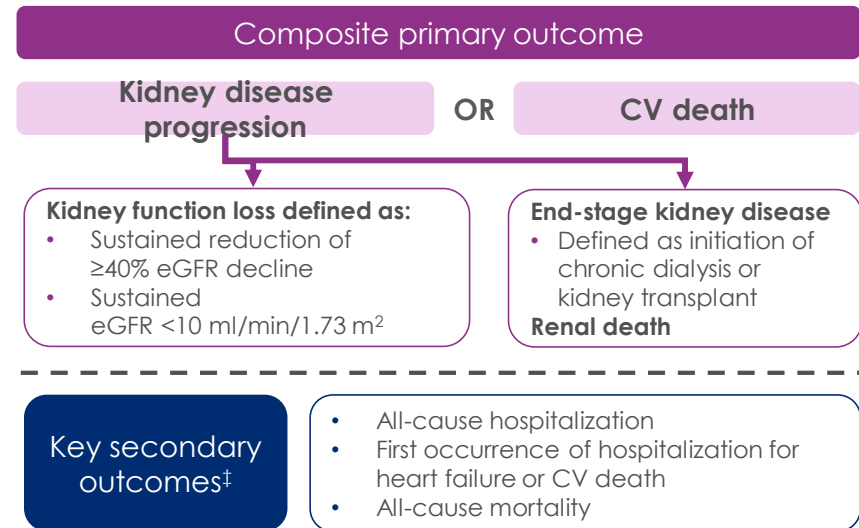
Population: Designed to assess the effects of empagliflozin in a broad range of patients (~6000) with chronic kidney disease (CKD) at risk of progression, including many patients without diabetes, and patients with low levels of proteinuria

Trial design



*Between 15 May 2019 and 16 April 2021, 6609 patients were randomized; [†]Guideline-directed medical therapy; [‡]Other outcomes prespecified
CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate
EMPA-KIDNEY Collaborative Group, et al. N Engl J Med. 2022. PMID: 36331190

Outcomes



EMPA-KIDNEY: key inclusion and exclusion criteria^{1,2}

Key inclusion criteria*

- Age ≥ 18 years or at 'full age' as required by local regulation
- **Evidence of CKD** at risk of kidney disease progression, defined by ≥ 3 months before and at the time of screening visit
 - **eGFR ≥ 45 to < 90 ml/min/1.73 m² with UACR A2–A3 (≥ 200 mg/g) , or**
 - **eGFR ≥ 20 to < 45 ml/min/1.73 m²**
- Clinically appropriate doses of single-agent RAS-inhibition with either ACEi or ARB unless either is not tolerated or not indicated
- Neither requires an SGLT2 or SGLT1/2 inhibitor, nor that such treatment is inappropriate

Key exclusion criteria*

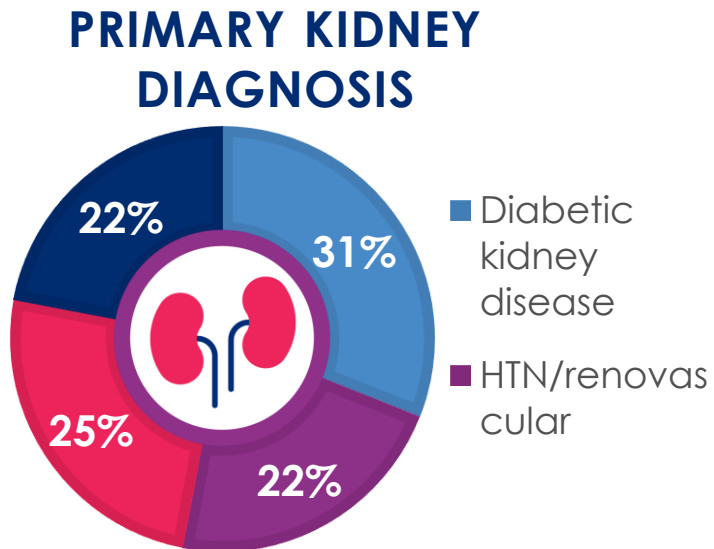
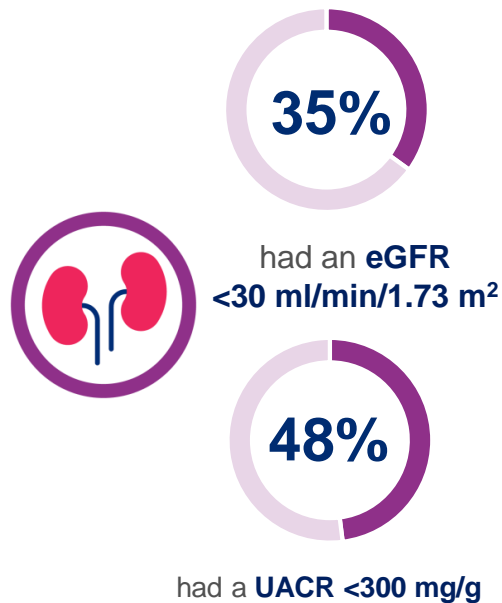
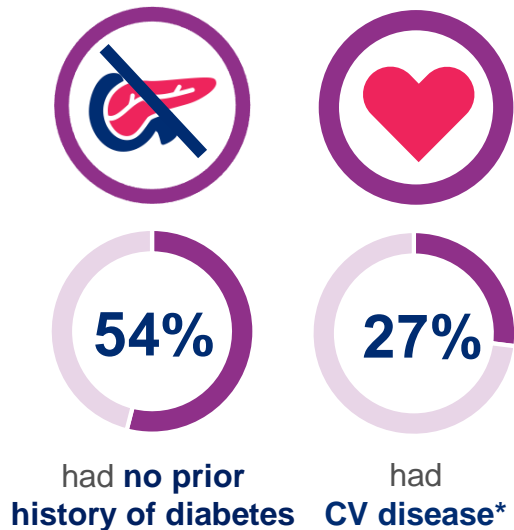
- Currently receiving an SGLT2 or dual SGLT1/2 inhibitor
- T2D and prior atherosclerotic CV disease with eGFR > 60 ml/min/1.73 m²
- Receiving dual RAS-inhibition (two of ACEi, ARB, DRI)
- Any IV immunosuppression therapy in the last 3 months or anyone currently on > 45 mg prednisolone (or equivalent)
- Maintenance dialysis, functioning kidney transplant or scheduled living donor transplant
- Polycystic kidney disease
- T1D[†]

eGFR calculated using CKD-EPI formula

*For full details, refer to publication supplement; [†]As of January 2020, the protocol was amended to allow currently enrolled patients with T1D to continue in the study and limit screening of new patients with T1D due to a sponsor decision. At that time, the Data Monitoring Committee (DMC) did not report any safety concerns in patients with T1D
ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; DRI, direct renin inhibitor; IV, intravenous; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio; RAS, renin-angiotensin system; SGLT, sodium-glucose co-transporter; T1D, type 1 diabetes; T2D, type 2 diabetes
EMPA-KIDNEY Collaborative Group, et al. N Engl J Med. 2022. PMID: 36331190

Summary of baseline characteristics^{1,2}

6609 randomized participants from 8 countries, of which



*Prior CV disease defined as self-reported history of myocardial infarction, heart failure, stroke, TIA or PAD. CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HTN, hypertensive; PAD, peripheral artery disease; TIA, transient ischaemic attack; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio

1. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. *N Engl J Med* 2023;388:117; 2. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:1317

CRENDENCE vs DAPA-CKD vs EMPA-KIDNEY: population

			Albuminuria Categories (mg/g)		
			A1	A2	A3
			<30	30-299	≥300
GFR Categories (mL/min/1.73 m ²)	G1	>90	55.6%	1.9%	0.4%
	G2	60-89	32.9%	2.2%	0.3%
	G3a	45-59	3.6%	0.8%	0.2%
	G3b	30-44	1.0%	0.4%	0.2%
	G4	15-29	0.2%	0.1%	0.1%
	G5	<15	<0.1%	<0.1%	<0.1%

CRENDENCE (Canagliflozin)
eGFR 30-90 AND UACR >300

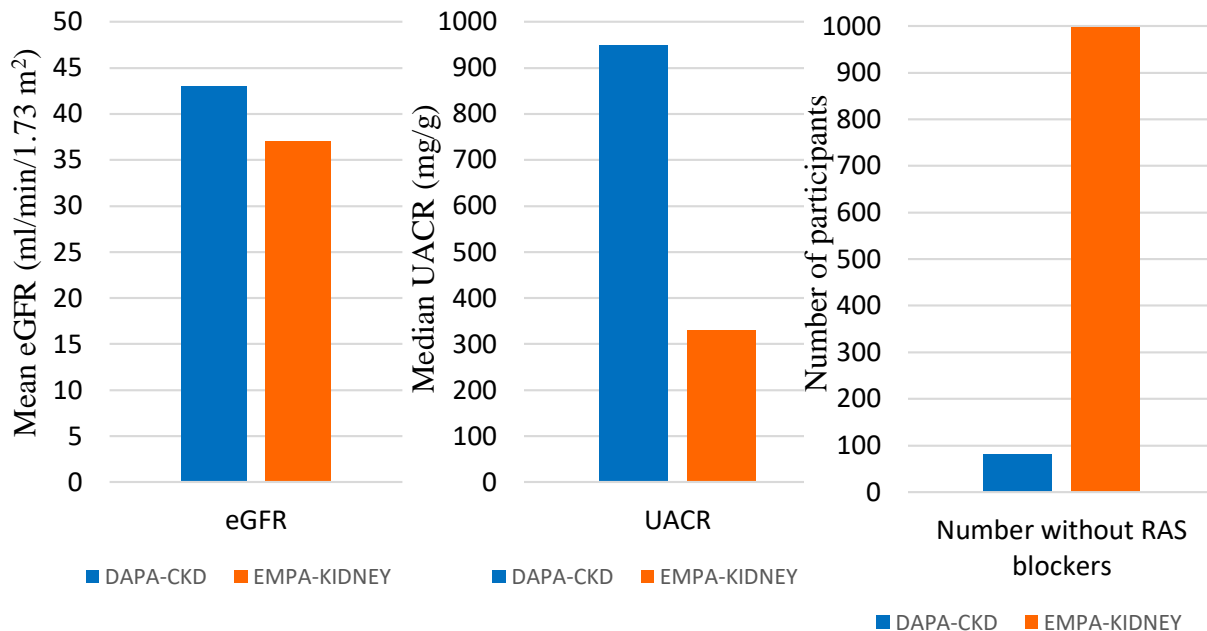
			Albuminuria Categories (mg/g)		
			A1	A2	A3
			<30	30-299	≥300
GFR Categories (mL/min/1.73 m ²)	G1	>90	55.6%	1.9%	0.4%
	G2	60-89	32.9%	2.2%	0.3%
	G3a	45-59	3.6%	0.8%	0.2%
	G3b	30-44	1.0%	0.4%	0.2%
	G4	15-29	0.2%	0.1%	0.1%
	G5	<15	<0.1%	<0.1%	<0.1%

DAPA-CKD (Dapagliflozin)
eGFR 25-75 AND UACR >200

			Albuminuria Categories (mg/g)		
			A1	A2	A3
			<30	30-299	≥300
GFR Categories (mL/min/1.73 m ²)	G1	>90	55.6%	1.9%	0.4%
	G2	60-89	32.9%	2.2%	0.3%
	G3a	45-59	3.6%	0.8%	0.2%
	G3b	30-44	1.0%	0.4%	0.2%
	G4	15-29	0.2%	0.1%	0.1%
	G5	<15	<0.1%	<0.1%	<0.1%

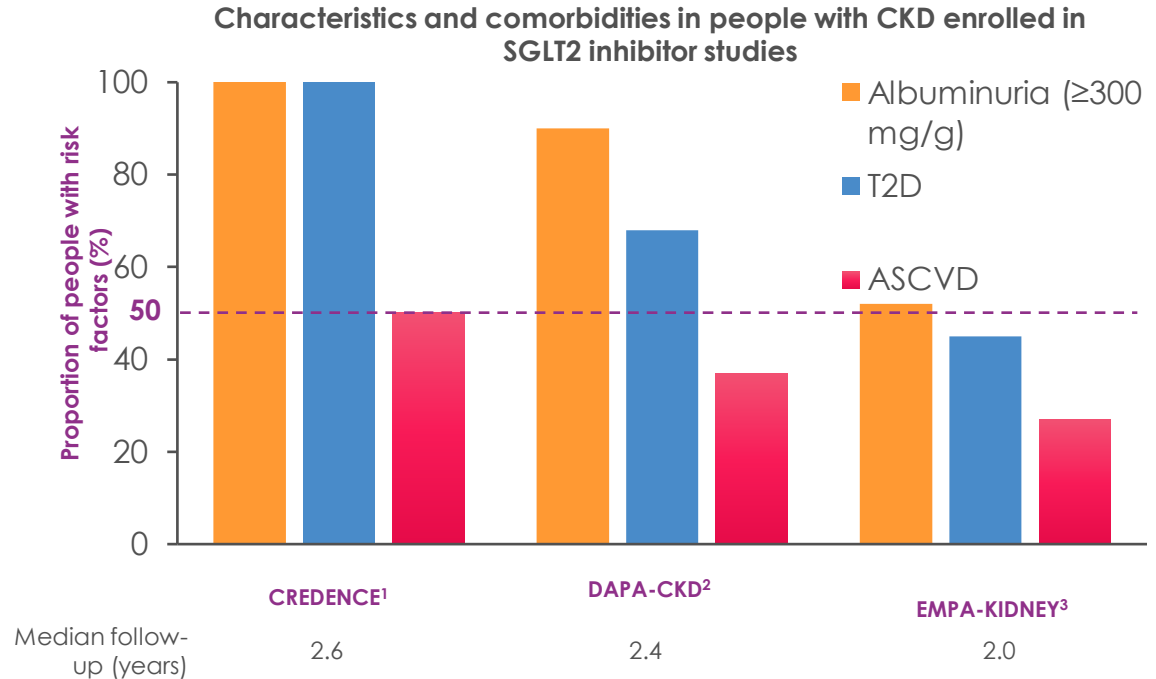
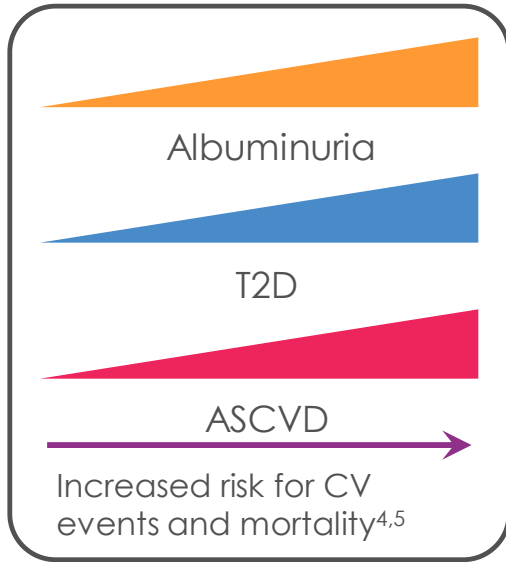
EMPA-kidney (Empagliflozin)
eGFR 20-45;
OR 45-90 AND >200

DAPA-CKD vs EMPA-KIDNEY: Baseline severity of kidney disease and treatment



The EMPA-KIDNEY population has the lowest CV risk compared with other SGLT2 inhibitor studies in people with CKD¹⁻³

Albuminuria, ASCVD and T2D independently increase the risk for CV events and mortality in people with CKD^{4,5}



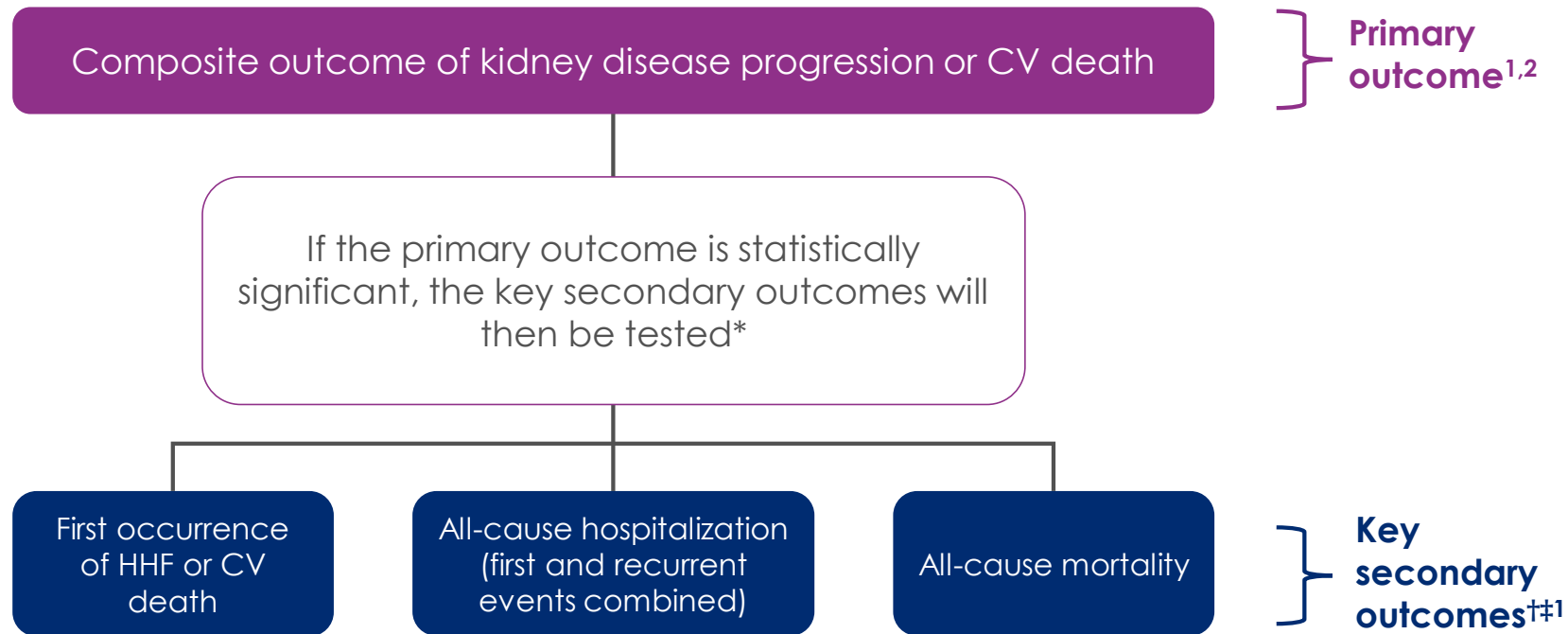
Comparison of studies should be interpreted with caution due to differences in study design, populations and methodology

ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; SGLT2, sodium-glucose co-transporter-2; T2D, type 2 diabetes

1. Perkovic V *et al.* *N Engl J Med* 2019;380:2295; 2. Wheeler DC *et al.* *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:1700; 3. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:1317;

4. de Boer IH *et al.* *Diabetes Care* 2022;45:3075; 5. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2023;46:S1

Outcome testing strategy (1/2)



*Refer to publication supplement; †Other secondary outcomes were prespecified; ‡The key secondary outcomes were prespecified to be adjusted for multiple testing
CV, cardiovascular; HHF, hospitalization for heart failure

1. EMPA-KIDNEY Collaborative Group, et al. N Engl J Med. 2022. PMID: 36331190; 2. Boehringer Ingelheim International GmbH. Press release. 2022. <https://www.boehringer-ingelheim.com/human-health/metabolic-diseases/early-stop-chronic-kidney-disease-trial-efficacy> (accessed Oct 2022)

Outcome testing strategy (2/2)

Single formal interim analysis for efficacy was pre-specified to be conducted after 150 participants had experienced an ESKD (chronic dialysis, transplant) event¹

At the time of interim analysis, the number of primary outcomes was n=624 and **two conditions were required** to be met:¹

- Hazard ratio for the **primary outcome** of <0.778 with a two-sided p-value of <0.0017 and
- Hazard ratio for the **outcome of ESKD (chronic dialysis, transplant) or CV death** (other secondary outcome) of <0.778 with a two-sided p-value of <0.05

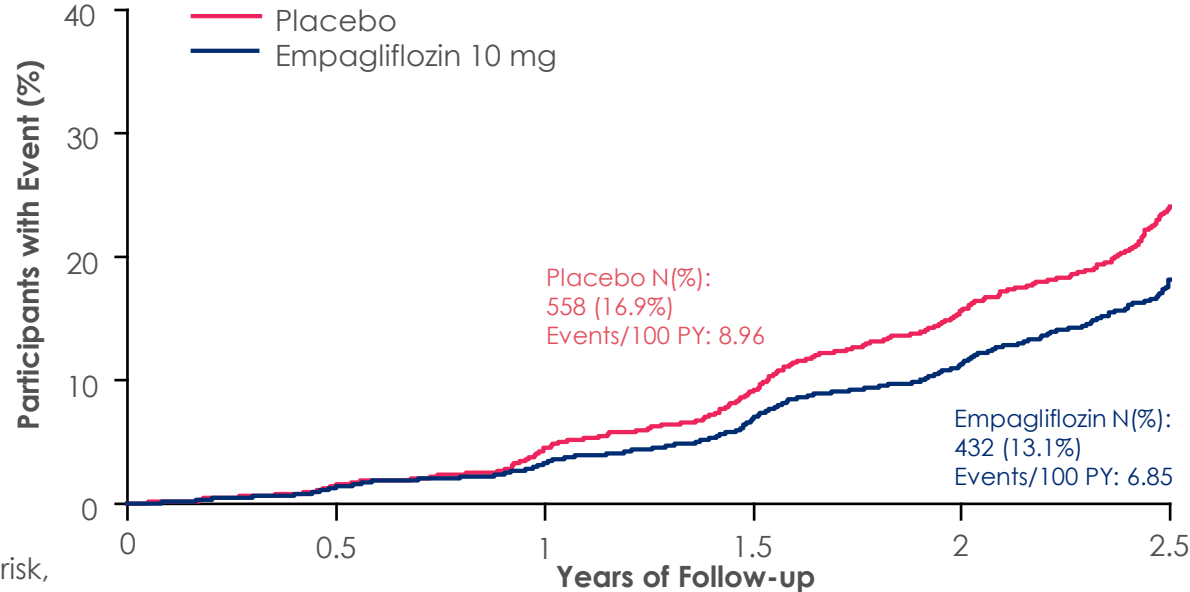
March 2022

It was announced that the Independent DMC **recommended to stop the trial early due to positive efficacy** after both prespecified conditions were met²

DMC, Data Monitoring Committee; ESKD, end-stage kidney disease

1. EMPA-KIDNEY Collaborative Group, et al. N Engl J Med. 2022. PMID: 36331190; 2. Boehringer Ingelheim International GmbH. Press release. 2022. Available here: <https://www.boehringer-ingelheim.com/human-health/metabolic-diseases/early-stop-chronic-kidney-disease-trial-efficacy> (accessed Oct 2022)

Primary composite outcome Kidney disease progression or CV death¹



Patients at risk, n	Placebo	3305	3250	3129	2243	1496	592
Empagliflozin	3304	3252	3163	2275	1538	624	

HR 0.72
(95% CI 0.64, 0.82)
P < 0.001

RRR
28%

NNT=28*

ARR: 3.6%[†]

*NNT: 28 (95% CI 19, 53) per 2 years at risk[‡]; [†]ARR for the primary composite outcome of kidney disease progression or CV death is 3.6% per patient year at risk. Figure adapted from Figure 1 of reference.

Kidney disease progression defined as end-stage kidney disease, a sustained decline in eGFR to <10 ml/min/1.73 m², renal death, or a sustained decline of ≥40% in eGFR from randomization

ARR, absolute risk reduction; CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; NNT, number needed to treat; PY, patient years; RRR, relative risk reduction; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio

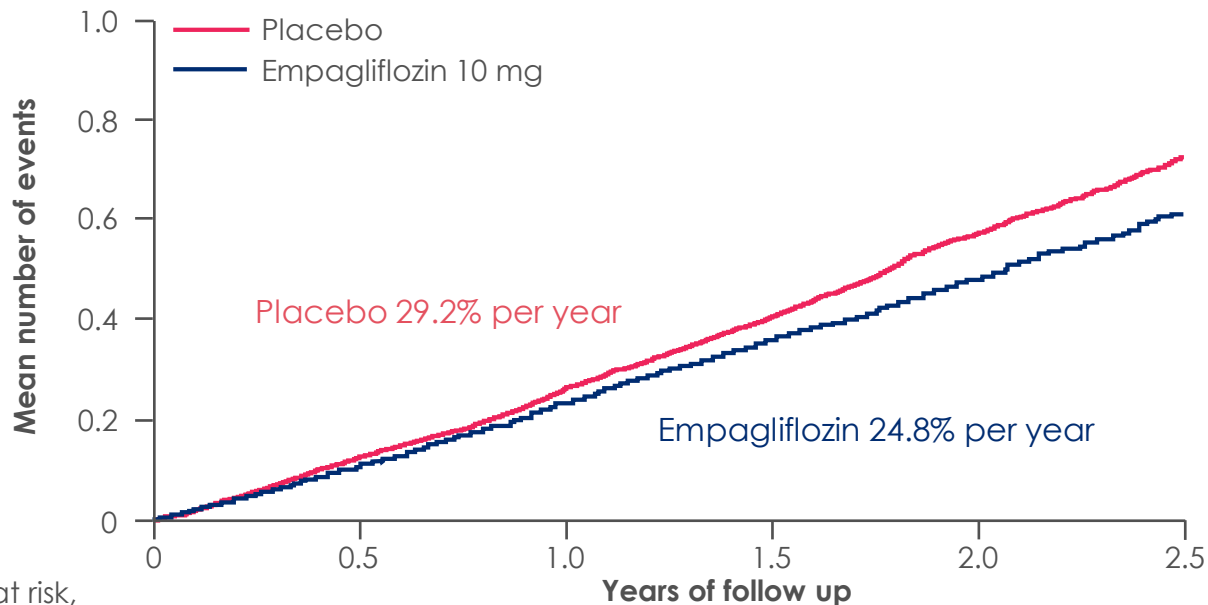
Key outcomes

Other secondary outcomes	Empagliflozin 10 mg (n=3304)		Placebo (n=3305)		HR (95% CI)
	n (%)	Events per 100 PY	n (%)	Events per 100 PY	
Kidney disease progression	384 (11.6)	6.09	504 (15.2)	8.09	0.71 (0.62, 0.81)
Death from CV causes	59 (1.8)	0.91	69 (2.1)	1.06	0.84 (0.60, 1.19)
ESKD (chronic dialysis, transplant) or death from CV causes	163 (4.9)	2.54	217 (6.6)	3.40	0.73 (0.59, 0.89)

Kidney disease progression defined as end-stage kidney disease, a sustained decline in eGFR to <10 ml/min/1.73 m², renal death or a sustained decline of ≥40% in eGFR from randomization
 CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESKD, end-stage kidney disease; PY, patient-years
 EMPA-KIDNEY Collaborative Group, et al. N Engl J Med. 2022. PMID: 36331190



Key secondary outcome: All-cause hospitalization (first and recurrent)¹



Patients at risk,

n		0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5
	Placebo	3305	3283	3241	2500	1705	775
	Empagliflozin	3304	3283	3245	2493	1719	798

Key secondary outcomes were prespecified to be adjusted for multiple testing using the Hochberg “step-up” procedure with a family-wise error rate of 0.029; semi-parametric joint frailty model was used. The analysis of hospitalizations for any cause included the first and all subsequent events, so only the rates are shown; 1611 hospitalizations occurred among 960 patients in the empagliflozin group, and 1895 hospitalizations occurred among 1035 patients in the placebo group

RRR, relative risk reduction

Efficacy results: overview of confirmatory outcomes

Composite primary outcome



CV death or kidney disease progression (first)



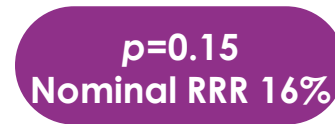
Key secondary outcomes



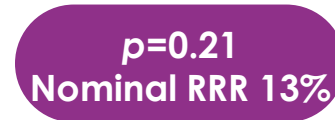
All-cause hospitalization (first and recurrent)



HHF or CV death (first)



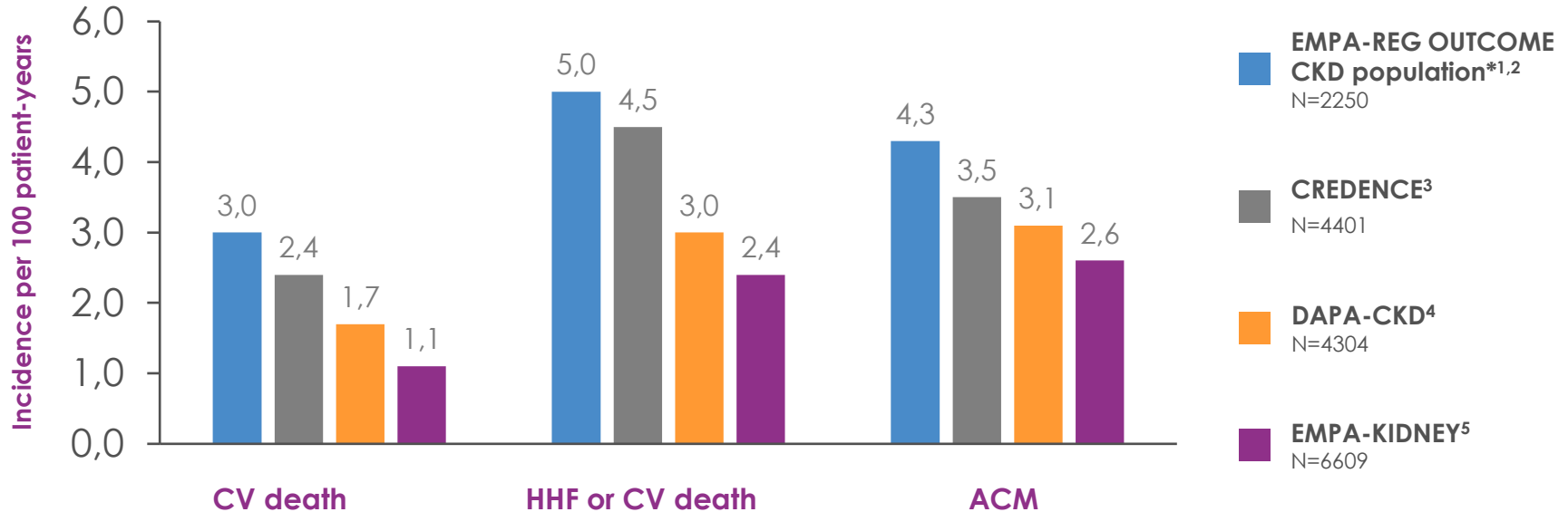
All-cause death



Kidney disease progression defined as end-stage kidney disease, a sustained decline in eGFR to < 10 ml/min/1.73 m², renal death, or a sustained decline of $\geq 40\%$ in eGFR from randomization. Nominal results were statistically not significant. CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HHF, hospitalization for heart failure; RRR, relative risk reduction. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. *N Engl J Med* 2023;388:117

Overall, EMPA-KIDNEY has the lowest placebo incidence rates for CV death, HHF or CV death, and ACM

Placebo incidence rates in people with CKD enrolled in SGLT2 inhibitor studies



Comparison of studies should be interpreted with caution due to differences in study design, populations and methodology

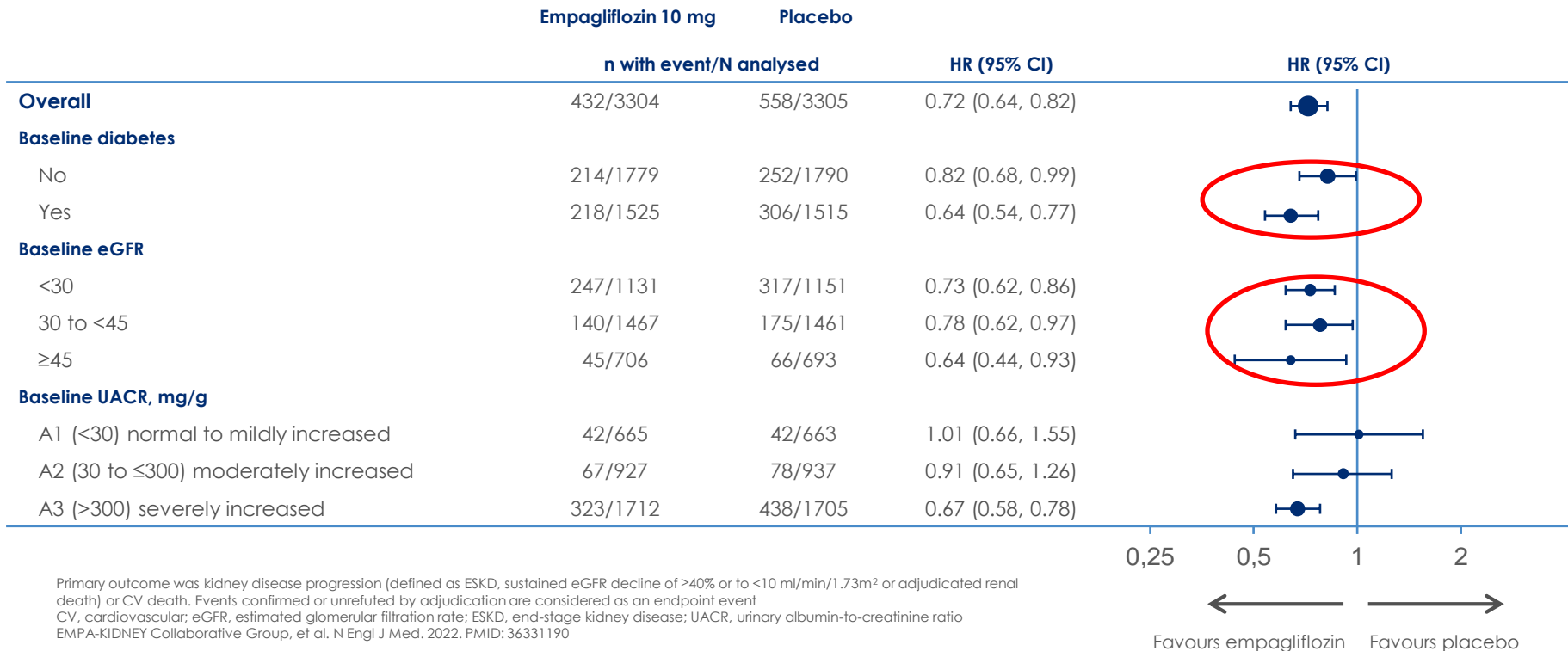
*HHF or CV death was not a pre-specified combined outcome in EMPA-REG OUTCOME but was analysed post-hoc^{1,2,6}

ACM, all-cause mortality; CV, cardiovascular; HHF, hospitalisation for heart failure

1. Wanner C et al. *Circulation*. 2018;137:119; 2. Boehringer Ingelheim. Data on file. 2023; 3. Perkovic V et al. *N Engl J Med* 2019;380:2295; 4. Heerspink HJL et al. *N Engl J Med* 2020;383:1436;

5. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. *N Engl J Med* 2023;388:117; 6. Zinman B et al. *N Engl J Med* 2015;26:373

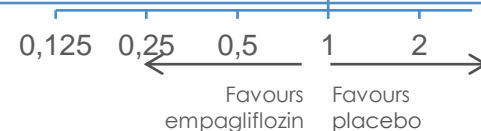
Subgroup analysis of primary endpoint: Key subgroups of interest



Primary outcome was kidney disease progression (defined as ESKD, sustained eGFR decline of ≥40% or to <10 ml/min/1.73m² or adjudicated renal death) or CV death. Events confirmed or unrefuted by adjudication are considered as an endpoint event
 CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESKD, end-stage kidney disease; UACR, urinary albumin-to-creatinine ratio
 EMPA-KIDNEY Collaborative Group, et al. N Engl J Med. 2022. PMID: 36331190

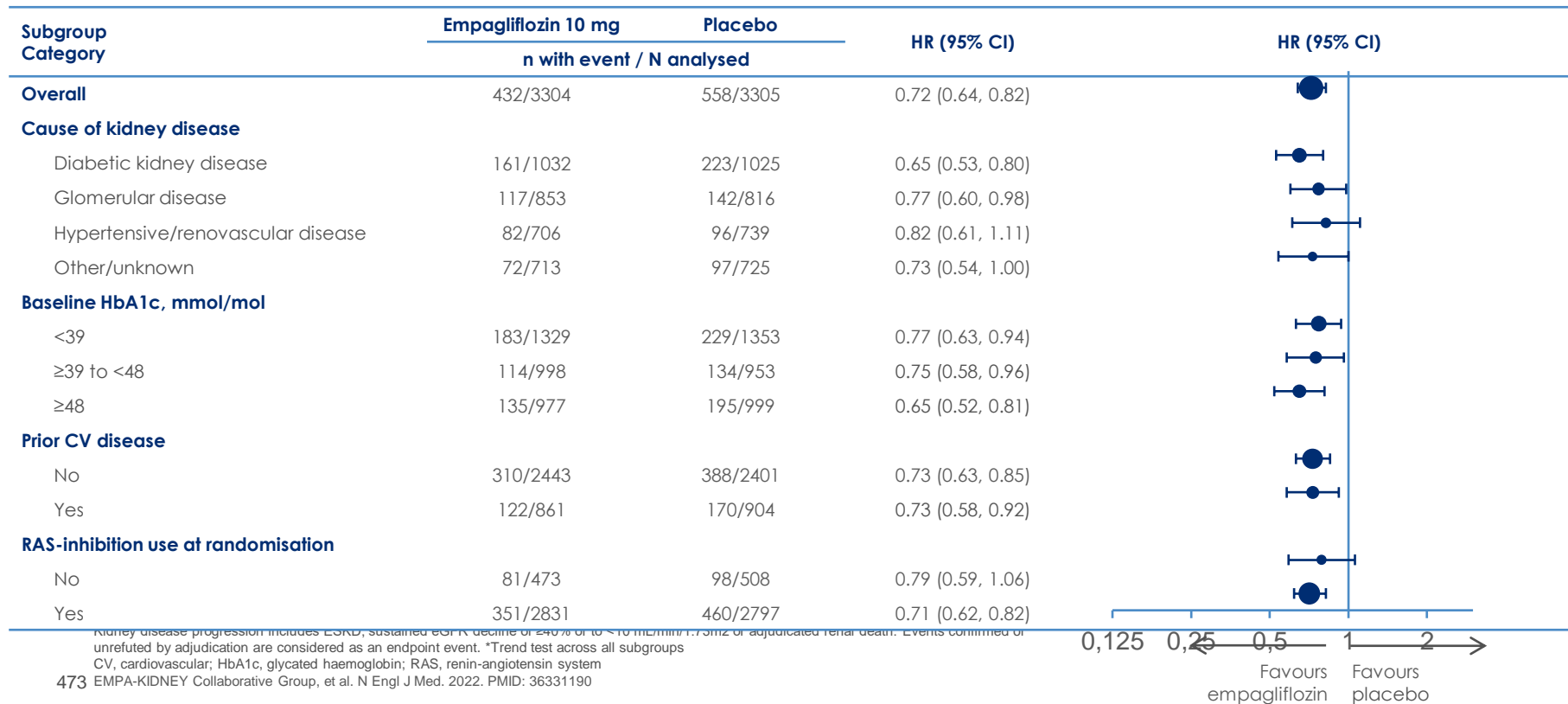
Subgroup analysis of primary endpoint: Summary of other key subgroups (1/2)

Subgroup Category	Empagliflozin 10 mg	Placebo	HR (95% CI)	HR (95% CI)
	n with event / N analysed			
Overall	432/3304	558/3305	0.72 (0.64, 0.82)	
Age, years				
<60	176/1136	222/1116	0.72 (0.59, 0.88)	
≥60 to <70	120/853	142/867	0.81 (0.64, 1.04)	
≥70	136/1315	194/1322	0.65 (0.52, 0.81)	
Sex				
Male	307/2207	394/2210	0.75 (0.65, 0.87)	
Female	125/1097	164/1095	0.66 (0.52, 0.83)	
Region				
North America	87/844	133/873	0.67 (0.51, 0.87)	
Europe	188/1344	190/1304	0.88 (0.72, 1.08)	
Japan	33/304	64/308	0.50 (0.33, 0.76)	
China and Malaysia	124/812	171/820	0.67 (0.53, 0.85)	

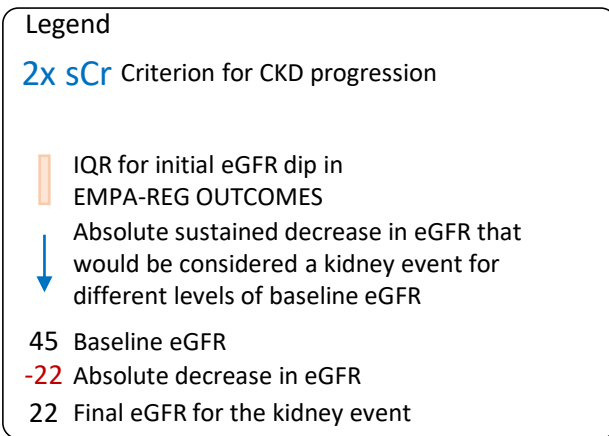


Primary outcome was kidney disease progression (defined as ESKD, sustained eGFR decline of $\geq 40\%$ or to < 10 ml/min/1.73m² or adjudicated renal death) or CV death. Events confirmed or unrefuted by adjudication are considered as an endpoint event
 CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESKD, end-stage kidney disease; UACR, urinary albumin-to-creatinine ratio
 EMPA-KIDNEY Collaborative Group, et al. N Engl J Med. 2022. PMID: 36331190

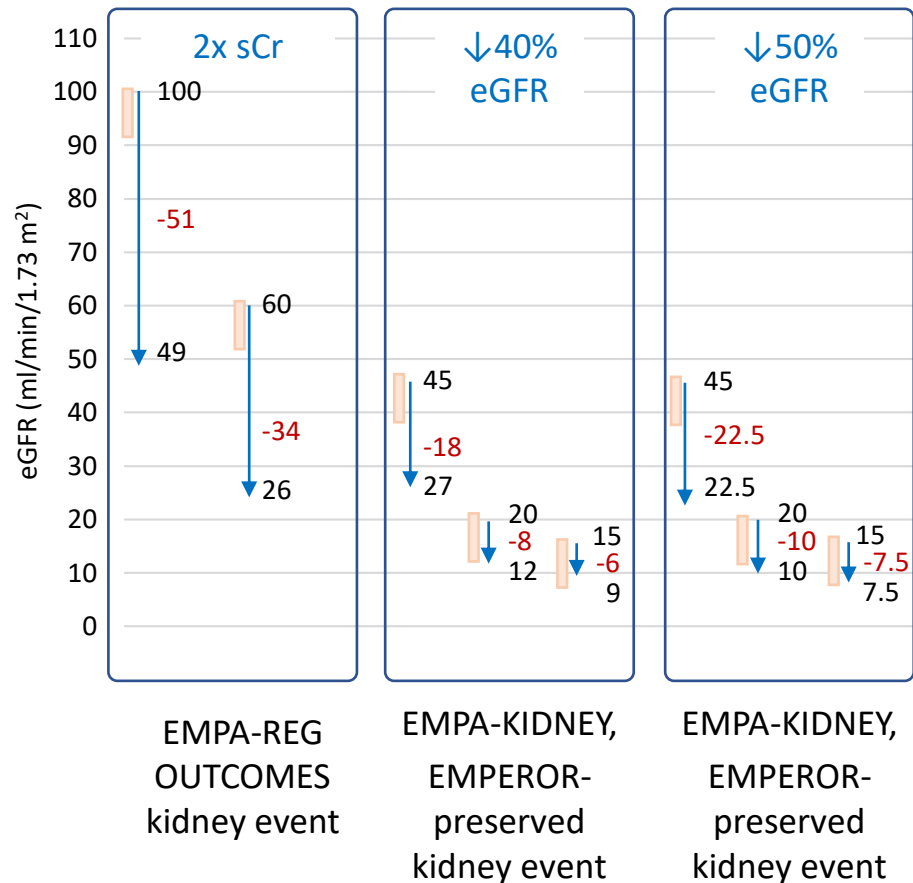
Subgroup analysis of primary endpoint: Summary of other key subgroups (2/2)



The limitations of traditional kidney outcomes for modern trials



The following eGFR data expressed in ml/min/1.73 m²:



Fernandez-Fernandez, Soler, Sarafidis & Ortiz. *Clin Kidney J* 2023

Renal function loss in T2DM in normo-, micro-, and macroalbuminuria

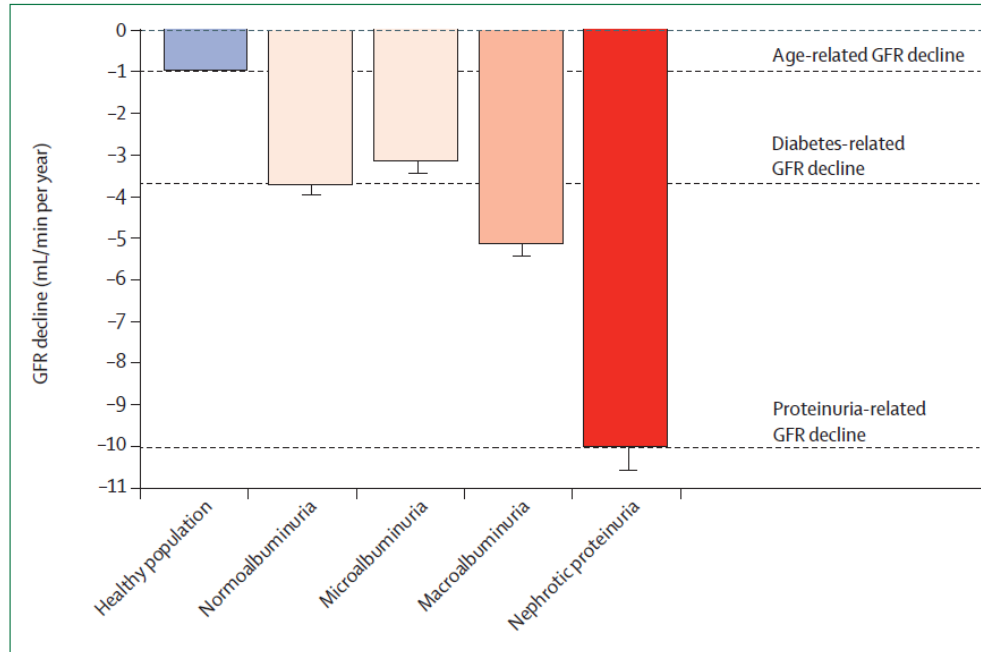
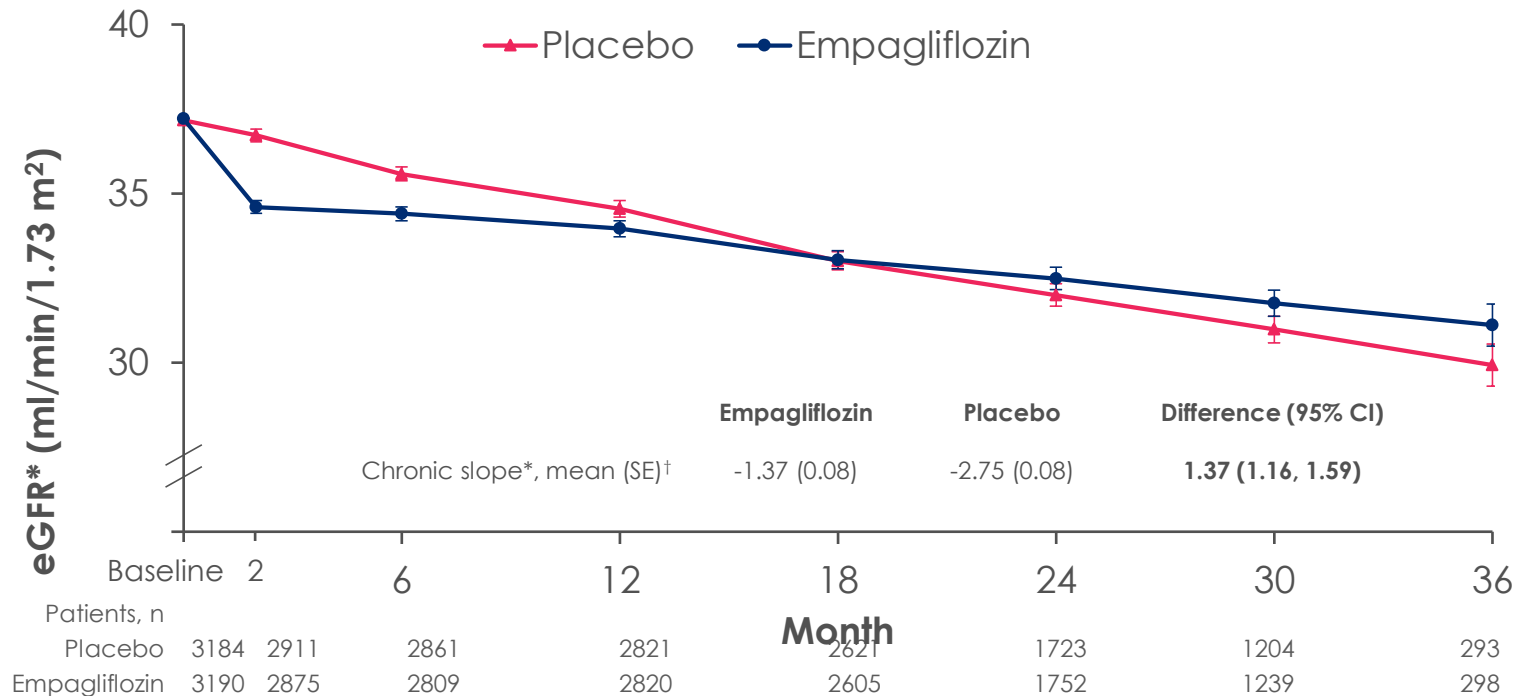


Figure 1: Glomerular filtration rate (GFR) in healthy patients compared with patients with type 2 diabetes and normoalbuminuria, microalbuminuria, macroalbuminuria, or severe proteinuria
Data from studies that did repeated measurements of GFR using gold standard procedures in patients with normoalbuminuria or microalbuminuria,²⁹ macroalbuminuria,³¹ and severe proteinuria.³²

Prespecified tertiary outcome: Annual rate of change in eGFR

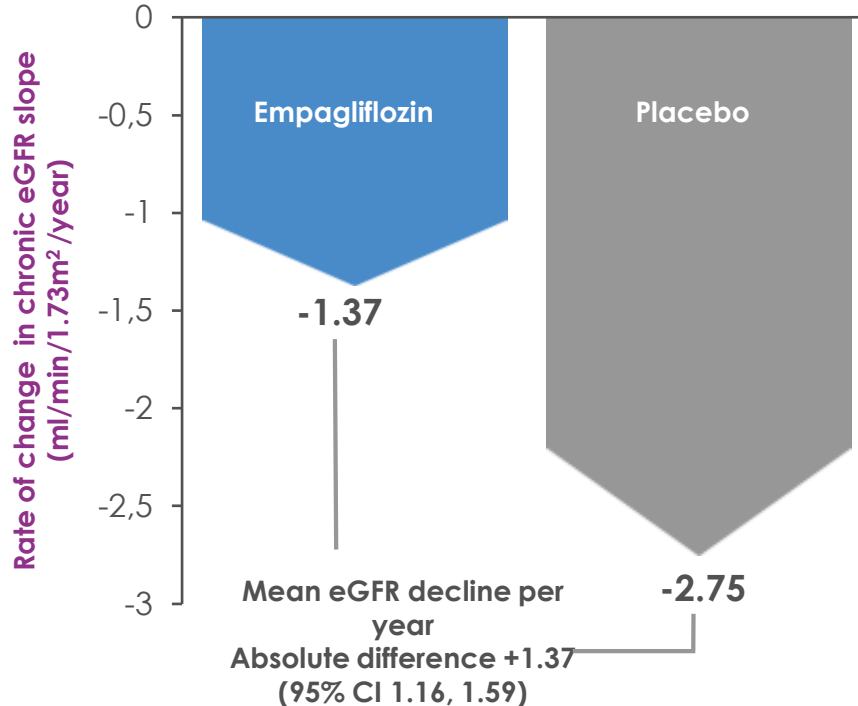


* Referred to as long-term slope in figure 3. Prespecified tertiary outcome included the mean annual rates of change in eGFR in ml/min/1.73 m² per year from baseline to the final follow-up visit (chronic slope, referred to as "Long-term") by treatment allocation were estimated using shared parameter models. For the plot, linear mixed model repeated measures analyses were used to estimate mean eGFR by treatment allocation at each scheduled follow-up visit (prespecified exploratory assessment). *MMRM results over time (adjusted mean, 95% CI); model includes age, sex, diabetes status, UACR, region, treatment by visit interaction, baseline value by visit interaction; †Mean annual rates of change in eGFR from 2 months to the final follow-up visit (chronic slope, referred to as "Long term") by treatment allocation were estimated using shared parameter models.

CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR, estimated glomerular filtration rate; MMRM, mixed model for repeated measures; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio. EMPA-KIDNEY Collaborative Group, et al. N Engl J Med. 2022. PMID: 36331190



Overall, compared with placebo, empagliflozin approximately halved the rate of progression of CKD*



Compared with placebo, empagliflozin slowed the rate of kidney function decline by **~50%**

*Mean annual rates of change in eGFR from 2 months to the final follow-up visit ('chronic slopes') by treatment allocation were estimated using shared parameter models. CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate
The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. *N Engl J Med* 2023;388:117

Annual rate of change in eGFR by key subgroups – Chronic slope

Subgroup	Empagliflozin	Placebo	Absolute difference (95% CI)	Absolute difference (95% CI)
	Annual rate of change in eGFR, ml/min/1.73m ² , mean (SE)			
Diabetes				
No	-1.66 (0.11)	-2.75 (0.11)	1.09 (0.79, 1.39)	
Yes	-1.05 (0.12)	-2.73 (0.12)	1.68 (1.36, 2.00)	
eGFR, ml/min/1.73m²				
<30	-1.84 (0.14)	-2.85 (0.14)	1.01 (0.63, 1.39)	
≥30 to <45	-1.18 (0.12)	-2.50 (0.12)	1.32 (0.99, 1.65)	
≥45	-1.58 (0.17)	-3.60 (0.17)	2.01 (1.53, 2.49)	
UACR, mg/g				
A1 (<30) normal to mildly increased	-0.11 (0.17)	-0.89 (0.16)	0.78 (0.32, 1.23)	
A2 (≥30 to ≤300) moderately increased	-0.49 (0.14)	-1.69 (0.14)	1.20 (0.81, 1.59)	
A3 (>300) severely increased	-2.35 (0.11)	-4.11 (0.11)	1.76 (1.46, 2.05)	
All participants	-1.37 (0.08)	-2.75 (0.08)	1.37 (1.16, 1.59)	

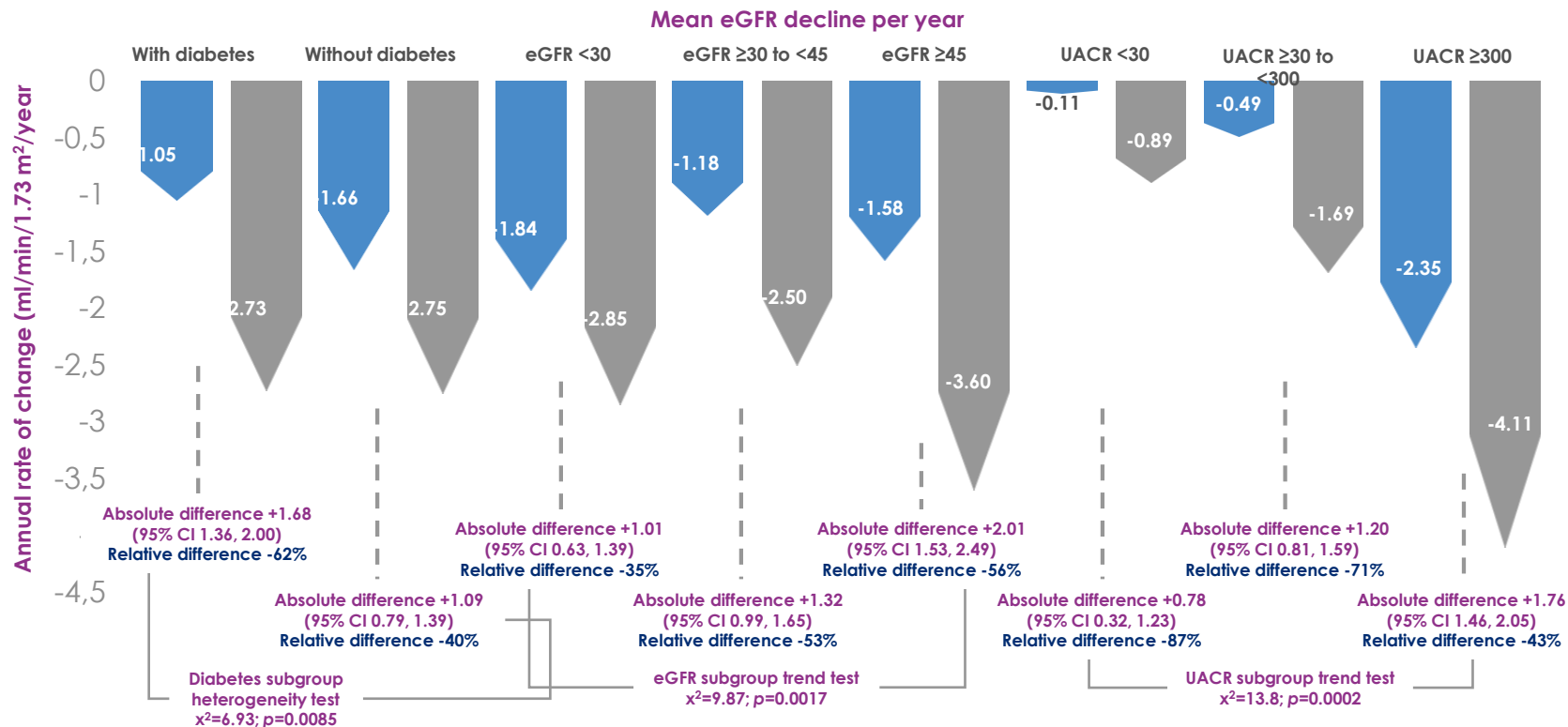


Mean annual rates of change in eGFR from 2 months to the final follow-up visit ('chronic slopes') by treatment allocation were estimated using shared parameter models

eGFR, estimated glomerular filtration rate; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio.

EMPA-KIDNEY Collaborative Group, et al. N Engl J Med. 2022. PMID: 36331190

Empagliflozin consistently reduced eGFR decline across diabetes, eGFR and UACR status

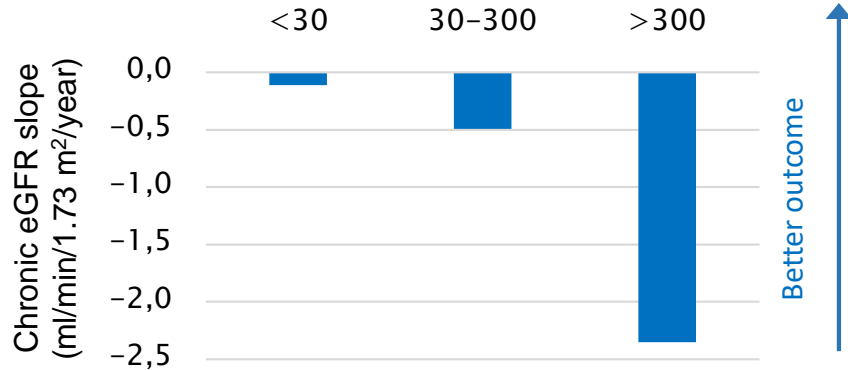


eGFR, estimated glomerular filtration rate; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio. EMPA-KIDNEY Collaborative Group WCN 2023; oral presentation (WCN23-0342)

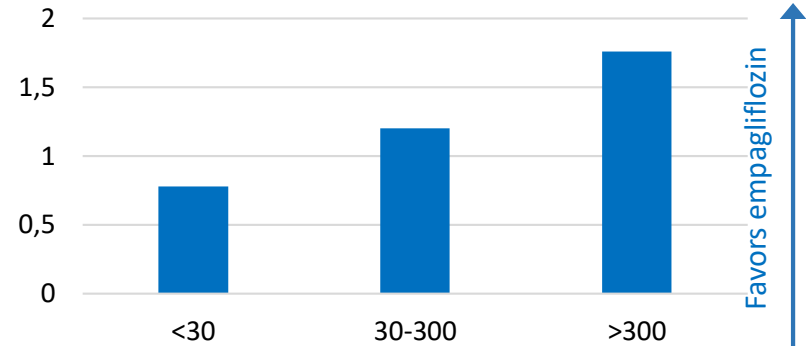
Empagliflozin Placebo

EMPA-KIDNEY: Interpretation of eGFR slopes

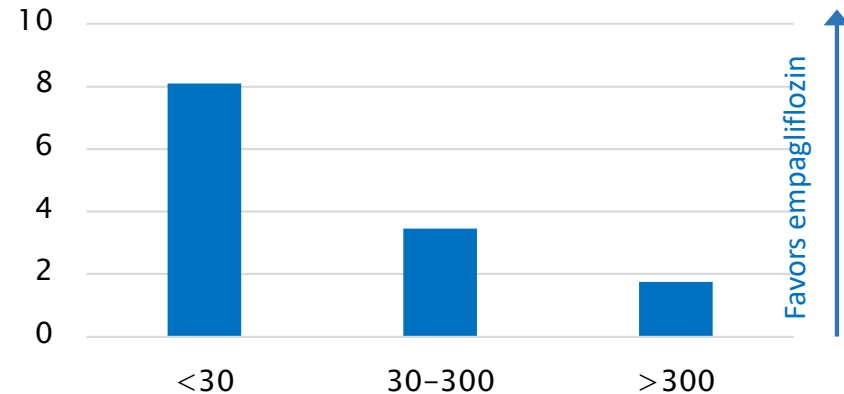
A) Residual chronic eGFR slope



B) Absolute difference in chronic GFR slopes



C) Fold-difference in chronic eGFR slopes



Fernandez-Fernandez, Soler, Sarafidis & Ortiz. *Clin Kidney J* 2023

Safety outcomes

	Empagliflozin 10 mg (N=3304) n (%)	Placebo (N=3305) n (%)	HR (95% CI)
Serious UTI, n (%)	52 (1.6)	54 (1.6)	0.94 (0.64, 1.34)
Serious genital infection, n (%)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	NA
Serious hyperkalaemia, n (%)	92 (2.8)	109 (3.3)	0.83 (0.63, 1.09)
Serious AKI, n (%)	107 (3.2)	135 (4.1)	0.78 (0.60, 1.00)
Serious dehydration, n (%)	30 (0.9)	24 (0.7)	1.25 (0.73, 2.14)
Liver injury, n (%)	13 (0.4)	12 (0.4)	1.09 (0.50, 2.38)
Ketoacidosis*, n (%)	6 (0.2)	1 (<0.1)	NA
LLA, n (%)	28 (0.8)	19 (0.6)	1.43 (0.80, 2.57)
Bone fracture, n (%)	133 (4.0)	123 (3.7)	1.08 (0.84, 1.38)
Severe hypoglycaemia [†] , n (%)	77 (2.3)	77 (2.3)	1.00 (0.73, 1.37)
Symptomatic dehydration [‡] , n (%)	83 (2.5)	76 (2.3)	1.10 (0.81, 1.51)

*Includes one event of ketoacidosis in a participant without diabetes at baseline; [†]Defined as low blood sugar causing severe cognitive impairment that requires assistance from another person for recovery; [‡]Defined as whether or not a participant has experienced symptoms they attribute to dehydration, such as feeling faint or fainting
AKI, acute kidney injury; LLA, lower limb amputation; N/A, not available; UTI, urinary tract infection
EMPA-KIDNEY Collaborative Group, et al. N Engl J Med. 2022. PMID: 36331190

